Aus der Abteilung für Neurochirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. E. Grote
der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen

Katecholamine beim Schädel-Hirn-Verletzten

Quantitative Untersuchung des Dopamin-Stoffwechsels im Liquor

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
SIEGFRIED REISER
aus Egesheim

1984

UNIV.
LEIDEN
1956

Aus der Abteilung für Neurochirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. E. Grote
der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen

Katecholamine beim Schädel-Hirn-Verletzten

Quantitative Untersuchung des Dopamin-Stoffwechsels im Liquor

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
SIEGFRIED REISER
aus Egesheim

1984

Dekan:	Professor Dr. H.D. Waller
1. Berichterstatter:	Professor Dr. H. Kretschmer
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. U. Pfister

---

gedruckt bei H.- J. Köhler · Reprografischer Betrieb · Tübingen

Meinen Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

1. VORBEMERKUNGEN 1

2. EINLEITUNG 2
2.1. Definition 2
2.2. Mechanogenese 3
2.3. Komplikationen und Folgen 4
2.4. Zur Pathophysiologie des Schädel-Hirn-Traumas 5
2.4.1. Übersicht 5
2.4.2. Hirndurchblutung beim Schädel-Hirn-Trauma 6
2.4.3. Hirnstoffwechsel beim Schädel-Hirn-Trauma 7
2.4.4. Das vegetative Nervensystem beim Schädel-Hirn-Trauma 8
2.5. Abbauprodukte einiger Neurotransmitter ...10
2.6. Die Liquorzirkulation 12

3. FRAGESTELLUNG 14
3.1. Formulierung der Fragestellung 14
3.2. Klinische Stadien 16

4. METHODIK 17
4.1. Aufbau der Versuchsanordnung 17
4.1.1. Materialien 17
4.1.2. Aufbau 17
4.2. Gewinnung des Liquors 18
4.3. Durchführung der Gelfiltration 2o
4.3.1. Materialien 2o
4.3.2. Elution von 5-H I A A, M O P E G und H V A aus dem Liquor 2o
4.4. Fluorimetrische Messung von H V A 24
4.4.1. Oxidation von zwei Molekülen H V A zu einem fluoreszierenden Dimer 24
4.4.2. Weiterverarbeitung des Eluats 26

4.4.3. Messung 28
4.5. Auswertung 32
4.5.1. Linearitätsbedingung 32
4.5.2. Berechnung 35

5. ERGEBNISSE 37
5.1. Normalwerte 37
5.1.1. Graphische Darstellung 38
5.1.2. Relative Häufigkeit 39
5.2. Liquorwerte von 14 Schädel-Hirn-Verletzten 40
5.2.1. Berechnung von Mittelwert, Standardabweichung und Varianz 41
5.2.2. Relative Häufigkeiten 41
5.2.3. Vergleich der relativen Häufigkeiten von Kontrollpersonen und traumatisierten Patienten 43
5.2.4. Unterteilung der Liquorwerte der Schädel-Hirn-Verletzten in zwei Gruppen und Vergleich mit Kontrollpatienten 44
5.2.5. Alter der Patienten und Steroidmedikation.46
5.2.6. Zeitspanne zwischen Trauma und Lumbalpunktion 46
5.2.7. Klinische Stadien 49
5.2.8. Unterteilung der klinischen Stadien 49
5.2.9. Liquorwerte,aufgeschlüsselt in die drei Stadien III/1, III/2, III/3 52

6. DISKUSSION DER ERGEBNISSE 54
6.1. Biosynthese des Dopamins und Abbau zu HVA.54
6.2. Verteilungsmuster von Dopamin bzw. HVA im Gehirn 57
6.3. Literaturübersicht:" H V A im Liquor cerebrospinalis " 58
6.3.1. H V A beim PARKINSON - Syndrom 58

6.3.2. H V A bei anderen Erkrankungen und Syndromen 59
6.3.3. H V A beim Schädel - Hirn - Trauma 61
6.3.4. H V A in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht 62
6.4. Bemerkungen zu unseren Ergebnissen 63
6.5. Normalwerte 65
6.6. Liquorwerte der Schädel - Hirn - Verletzten 71

7. ZUSAMMENFASSUNG 77

8. VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN 79

9. LITERATURVERZEICHNIS 8o

I. Vorbemerkungen

Durch die Hochmotorisierung, steigende Verkehrsdichte und Geschwindigkeit des Straßenverkehrs und die zunehmende Technisierung der Arbeitswelt hat die Zahl der Schädel - Hirn - Verletzten in den vergangenen Jahrzehnten immer mehr zugenommen. Deren Gesamtzahl liegt in der Bundesrepublik Deutschland jährlich bei etwa 2oo ooo Fällen (KRETSCHMER, 1981; TÖNNIS et al., 1968).
Davon entfallen etwa 5o - 6o % auf Straßenverkehrsunfälle, 3o - 4o % auf Unfälle bei Sport und Spiel und 1o % auf Arbeitsunfälle (KRETSCHMER, 1978; 1981).
Bei mehr als 2/3 der Todesfälle durch den Straßenverkehr war eine Schädel-Hirn-Verletzung die Todesursache (SCHEID, 198o).
Übermäßiger Alkoholgenuß spielt bei 15 - 2o % der stationär zu behandelnden Schädel - Hirn - Verletzten eine ursächliche Rolle.
Bei Mitberücksichtigung der ambulanten Fälle beträgt diese Zahl sogar 6o % (KRETSCHMER, 1978; 1981).
Trotz moderner Methoden der Intensivmedizin ist es bis heute nicht möglich, alle diese Patienten vor bleibenden Schädigungen physischer wie psychischer Art zu bewahren. Darüberhinaus erfordern Maßnahmen und Einrichtungen für Rehabilitation und Wiedereingliederung in die Gesellschaft ein hohes Maß an personellem und technischen Aufwand, der unser Gemeinwesen zunehmend vor sehr schwierige Aufgaben stellt.

2. Einleitung

2.1. Definition

Grundsätzlich kann man geschlossene (gedeckte) von offenen Schädel- Hirn- Verletzungen unterscheiden (KRETSCHMER, 1978; 1981; ZÜLCH, 1969; WENKER, 1979).
Die klassische Definition des gedeckten Schädel-Hirn-Traumas unterscheidet wiederum die Gehirnerschütterung,Commotio cerebri, von der Hirnquetschung, Contusio cerebri.
Die Commotio cerebri zeichnet sich durch kurzdauernde - Minuten, Stunden bis wenige Tage- Funktionsstörungen aus, welche voll reversibel sind.
Man findet einen Bewußtseinsverlust, eine retrograde Amnesie Erbrechen, Schwindel sowie vorübergehende Hirnleistungsschwäche und vielfach Kopfschmerzen (MUMENTHALER, 1979).
Morphologisch läßt sich kein Korrelat auffinden, es handelt sich somit um " spurlose Vorgänge " (SPATZ).
Demgegenüber finden wir bei der Contusio cerebri immer morphologisch faßbare Hirngewebsverletzungen. Diese können in einer Hirnwunde, Rindenprellungsherden, Gewebszerreißungen, Gefäßzerstörungen oder raumfordernden Hämatomen bestehen (UNTERHARNSCHEIDT, 1962; STOCHDORPH, 197o; FROWEIN und RICHARD, 1975).
Klinisch beobachtet man eine längere Bewußtlosigkeit, einen posttraumatischen Dämmerzustand sowie in der Regel Hinweise auf eine herdförmige Hirnläsion, also Paresen, Epilepsie, Seh-,Riech-,Gang-, Sprachstörungen usw. (MUMENTHALER, 1979).
Beim offenen Schädel-Hirn-Trauma ist es zur Eröffnung der Dura gekommen. Infolge der Verbindung zur Außenwelt ist der Austritt von Blut,Liquor oder Hirngewebe bzw.das Eindringen von Infektionserregern und somit das Angehen einer Infektion zu befürchten (KRETSCHMER, 1981; ZÜLCH, 1969).

2.2. Mechanogenese

Neuere Erkenntnisse zur Mechanogenese des Schädel-Hirn-Traumas verdanken wir im wesentlichen den Arbeiten von UNTERHARNSCHEIDT (1962), UNTERHARNSCHEIDT und HIGGINS (1968; 1969) sowie SELLIER und UNTERHARNSCHEIDT (1963).

Gewalteinwirkungen auf den Schädel führen zu einer Vielzahl pathologischer Veränderungen, deren Ausmaße von mehreren Faktoren (Größe, Masse und Geschwindigkeit des Stoßkörpers, Stoßrichtung, Bewegungszustand des Schädels) abhängig sind.
Scharfe Gewalteinwirkungen durchtrennen die Weichteile, das Schädeldach, die Dura und das Gehirn. Die Folge ist eine Hirnwunde.
Stumpfe Gewalteinwirkungen treffen den Schädel breitflächig. Die Dura bleibt hier in der Regel unverletzt.

Am fixierten Schädel unterscheidet man Kompressionstraumen (bei großflächiger Druckbelastung) von Impressionstraumen (kleinflächige Belastung, hohe Geschwindigkeit).
Letztere führen zu einer lokalen Knocheneinwölbung mit direktem Biegungsbruch.

Am frei beweglichen Schädel kommt es einerseits zum Beschleunigungstrauma, wobei die Schädelbewegung abgebremst, das Gehirn aber wegen seiner Trägheit weiterbewegt und gegen die Schädelwand geschleudert wird. Als Folge sind Rindenprellungsherde nachweisbar.
Häufiger kommt es im Rahmen von Rotationstraumen zu Scherbewegungen zwischen Gehirn und Schädel mit Einrissen in Gefäßen und weichen Hirnhäuten als Ursache traumatischer subduraler und subarachnoidaler Blutungen (ZÜLCH, 1969; UNTERHARNSCHEIDT und HIGGINS, 1969; STOCHDORPH, 197o; KRETSCHMER, 1981).

2.3. Komplikationen und Folgen

Nach einem Schädel-Hirn-Trauma können mannigfaltige, bedrohliche Komplikationen auftreten, deren Nichterkennen oder Nichtbehandlung zu schwersten Funktionsstörungen des Gehirns und sogar zum Tod des Patienten führen können.

Hier sind vor allem das epi- und subdurale Hämatom zu nennen, weiter das intrazerebrale Hämatom, neurologische Defekte,eine Liquorfistel, Meningitis, Hirnabszeß, aresorptiver Hydrozephalus, Enzephalopathie und das organische Psychosyndrom (MUMENTHALER, 1979).

Die intrakranielle Volumenzunahme durch Hirnödem oder Hämatom führt zu einer kaudal gerichteten Massenverschiebung von Schläfenlappenanteilen mit Kompression des Mittelhirns.

Je nach Ausmaß der Funktionseinschränkung der Zentren des Hirnstamms kommt es zu neurologischen Ausfällen, Pupillenstörungen, Streckkrämpfen, Atem- und Kreislaufstörungen und, im schlimmsten Fall, zum Exitus (ZÜLCH, 1969; KRETSCHMER, 1981; 1982).

2.4. Zur Pathophysiologie des Schädel-Hirn-Traumas

2.4.1. Übersicht

Einen kurzen Abriß zur Pathophysiologie des Schädel-Hirn-Traumas geben FROWEIN und RICHARD (1975), die sich im wesentlichen auf Arbeiten von HOYER und OESTERREICH (1971) sowie MEYER et al. (197o) stützen.

Die oben beschriebenen traumatischen Primärveränderungen wirken sich unmittelbar auf den Hirngewebsstoffwechsel, insbesondere auf die Enzyme des oxidativen Stoffwechsels, und auf die Hirndurchblutung aus.

" Innerhalb weniger Millisekunden kommt es zum Abfall von Sauerstoffverbrauch und Stoffwechselleistung der geschädigten Nervenzellen. Es entwickelt sich eine Hirngewebsazidose, welche ihrerseits zum Verlust der Autoregulation führt.

Die Hirndurchblutung wird somit abhängig vom Systemblutdruck. Gleichzeitig bewirkt der bestehende Verletzungsschock einen Abfall der Hirnperfusion. Weitere Faktoren- Thoraxtrauma, Verlegung der Atemwege, Blutverlust, zentrale Atemstörungen - führen schließlich zu einem akuten zerebralen Sauerstoffmangelsyndrom. Der hierdurch noch weiter beeinträchtigte Energiestoffwechsel der Nervenzellen hat eine Beeinträchtigung des aktiven - energieabhängigen - Ionentransports zur Folge. Es kommt zu einem exzessiven Natrium - und Wassereinstrom in die Hirnzellen. Innerhalb weniger Minuten entsteht ein akutes Ödem der Hirnrinde. Tritt bei noch schwererer Schädigung eine Störung der Blut-Hirn-Schranke hinzu, so kann ein diffuses Marködem von akut lebensbedrohlicher Bedeutung die Folge sein."

Zunehmender intrakranieller Druck führt im Rahmen einer Hirnmassenverschiebung nach kaudal zu akuten Einklemmungserscheinungen des Mittelhirns und zur Beeinträchtigung der kaudal davon gelegenen Zentren des Rhombenzephalons. Durch den Ausfall der genannten lebensnotwendigen Hirngebiete tritt schließlich der Exitus ein (ZÜLCH, 1969; KRETSCHMER,1982).

2.4.2. Hirndurchblutung beim Schädel-Hirn-Trauma

Nach MEYER et al. (197o) fällt der systemische Blutdruck sofort nach einem Schädel-Hirn-Trauma rapide ab, um dann ebenso schnell über den Ausgangswert anzusteigen. Eine Normalisierung erfolgt je nach Schwere des Traumas innerhalb der folgenden zwei bis fünf Minuten.
Der intrakranielle Druck wurde von MEYER et al. (197o) nach einem Schädel-Hirn-Trauma an Pavianen gemessen: Er stieg bei leichter Commotio cerebri an, kehrte aber innerhalb von 15 Minuten zum Ausgangswert zurück. Bei einer schweren Commotio blieb er länger als 15 Minuten erhöht. Bei der Kontusion der Gehirns fand man eine langanhaltende erhebliche Zunahme des intrakraniellen Drucks, während eine Hirnstammschädigung den Druck gar auf über 2oo % ansteigen ließ, was zuweilen massive Einklemmungserscheinungen hervorrief.
Der Hirngefäßwiderstand stieg um 1o - 57 % an.
Zerebraler Blutfluß und Sauerstoffverbrauch des Gehirns stiegen bei leichter Commotio vorübergehend an, während bei schwereren Traumen ein deutlicher Abfall nachweisbar war. Eine Normalisierung wurde erst nach 15 - 2o Minuten erkennbar, und bei der Hirnkontusion zeigte sich ein Abfall von knapp 2o % ohne Tendenz zur Normalisierung.
Bei Hirnkontusion und Hirnstammläsion - hier lag der Sauerstoffverbrauch nur noch bei 75 % - fanden sich zudem erhöhte Blutlaktatwerte als Zeichen der Hirngewebsazidose.

2.4.3. Hirnstoffwechsel beim Schädel-Hirn-Trauma

Die Untersuchungen von HOYER und OESTERREICH (1971) verdeutlichen, daß zwar jedes Gehirn individuell auf ein Trauma reagiert, daß seine Reaktionsmöglichkeiten jedoch begrenzt sind.
So kann man Störungen der Hirndurchblutung, Abnahme des Sauerstoffverbrauchs, Störungen der Glukoseverwertung, erhöhte Werte von Hirndurchblutung und Sauerstoffverbrauch und in den Einzelfällen auch unveränderte Parameter feststellen.
Sowohl ein Schädel-Hirn-Trauma als auch eine Ischämie oder verschiedenste Energiemangelzustände führen am Gehirn zu voneinander nicht unterscheidbaren histologischen und histochemischen Veränderungen.
Als wesentliche Erkenntnis ist 48 Stunden nach dem Trauma eine Aktivitätssteigerung der Enzyme des oxidativen Stoffwechsels zu verzeichnen. Erhöhte NADP-Diaphorasen und die ATP-ase weisen auf den Energiemangel hin.

Feinstrukturelle Untersuchungen lassen auf einen gesteigerten Gewebsmetabolismus schließen.
In Übereinstimmung dazu beschreiben HAIDER et al. (1975) nach einem Schädel-Hirn-Trauma eine Plasma-Insulin-Abnahme, eine Zunahme der Lipolyse und einen gesteigerten Proteinkatabolismus.
Metabolische Veränderungen sind im Vergleich zu einem Trauma, das Schädel und Gehirn verschont, um 1oo % erhöht und halten dreimal so lange an.

Ferner findet man eine negative Stickstoffbilanz, woraus sich der gesteigerte Proteinkatabolismus während und nach dem Schädel-Hirn-Trauma ableiten läßt.

2.4.4. Das vegetative Nervensystem beim Schädel-Hirn-Trauma

Eine Mitbeteiligung des Vegetativums beim Schädel-Hirn-Trauma vermutete schon H.CUSHING (1901).
Es war bekannt, daß ein erhöhter intrakranieller Druck eine Zunahme des systemischen Blutdrucks auslöste. CUSHING zeigte,daß diese Blutdruckerhöhung bei der Durchtrennung des Rückenmarks nicht erfolgte.
Weitere Untersuchungen ließen die Annahme zu, daß beim Schädel-Hirn-Trauma, das ja oft von einem Hirnödem und somit auch von einem intrakraniellen Druckanstieg gefolgt ist, irgendwelche Stoffe des ZNS die erwähnten systemischen Veränderungen auslösten, zumindest aber mitverursachten.

BORNSTEIN (1946) vermutete, daß im Liquor von Schädel-Hirn-Verletzten eine höhere Acetylcholin-Konzentration vorliegen müsse als im Liquor von Gesunden, was dann 1957 von SACHS experimentell bestätigt werden konnte. Ferner wies SACHS Serotonin im Liquor nach.
Seitdem wurde in vielen Arbeiten der Nachweis von Neurotransmittern, insbesondere von Acetylcholin, Adrenalin, Noradrenalin,Dopamin und Serotonin, in Urin, Blut und Liquor erbracht. TURNEY und LA BROSSE (1972) erzeugten einen experimentellen Hirndruckzustand und wiesen neben der systemischen Blutdruckerhöhung auch eine vermehrte Katecholamin-Ausscheidung im Urin nach.
HAIDER et al. (1975) fanden erhöhte Adrenalin-und Noradrenalinwerte im Urin von Schädel-Hirn-Verletzten. Erhöhte Adrenalin- und Noradrenalinwerte fanden auch HÖRTNAGL et al. (1980) in Plasma und Urin von Schädel-Hirn-Verletzten. Diese Autoren registrierten zudem eine langanhaltende Überaktivität des Vegetativums nach einem Schädel-Hirn-Trauma, was sich in Tachykardie und Proteinkatabolismus niederschlug.

Ferner konnte in dieser Arbeit ein Zusammenhang zwischen den Plasmaspiegeln der Katecholamine und dem klinischen Zustand aufgezeigt werden.

Bei Schädel-Hirn-traumatisierten Katzen maßen BECKMAN und IAMS (1979) im Blut 1o - 1oofache Erhöhungen von Adrenalin und Noradrenalin. Der Dopaminspiegel erhöhte sich auf das 3 - 15fache.

2.5. Abbauprodukte einiger Neurotransmitter

Nach übereinstimmenden Untersuchungen erhofft man sich von der Bestimmung der Abbauprodukte einzelner Neurotransmitter Aufschlüsse über die Aktivität des ZNS bei verschiedenen Erkrankungen und pathologischen Zuständen.
Man wählt die Abbauprodukte, weil deren momentane Konzentrationen einen genaueren Aufschluß über die augenblickliche Aktivität des ZNS bzw. der Neurotransmitter zulassen als die Konzentration der Muttersubstanzen selbst (z.B. BAROLIN und HORNYKIEWICZ,1967; JOHANSSON und ROOS, 1975; KORF und VAN PRAAG,1971; PAPESCHI et al.,197o; BAREGGI et al.,1975).

So werden für

Noradrenalin: 3-Methoxy-4-hydroxy-phenylglykol (MOPEG),
Serotonin : 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA),
und Dopamin : Homovanillinsäure (HVA)

als die jeweiligen Hauptmetaboliten angesehen.

Sie werden nach der Wirkung der Muttersubstanz am Rezeptor synthetisiert und sind-je nach Wirkort - in den Körpergeweben und -flüssigkeiten nachweisbar.
In der vorliegenden Dissertation wurden Untersuchungen über diese Abbauprodukte im Liquor Schädel-Hirn-Verletzter durchgeführt.
Diese und andere Metaboliten sind sowohl im Gehirn wie auch im Liquor mit geeigneten Bestimmungsmethoden sehr zuverlässig nachweisbar.

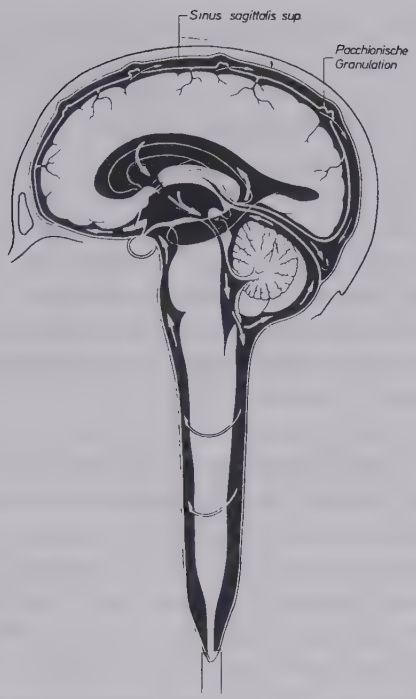


Abb. 1: Liquorproduktion, -zirkulation und -resorption
(aus: M. MUMENTHALER, Neurologie, 5. Aufl.
Thieme, Stuttgart 1979)

2.6. Die Liquorzirkulation

Über die Produktion, Zirkulation und Resorption des Liquors besteht auch heute noch keine vollständige Klarheit.
WÜTHRICH (1979) schreibt dazu: " Der Liquor wird zum größeren Teil von den Plexus chorioidei in die Ventrikel sezerniert. Er zirkuliert langsam craniocaudal durch das Ventrikelsystem und verläßt dieses durch die Foramina des 4. Ventrikels. Im Subarachnoidalraum setzt sich die Liquorströmung fort. Der Hauptstrom gelangt über die basalen Cisternen zur Großhirnkonvexität. Hier erfolgt parasagittal die Rückresorption in die Blutbahn im Bereich der Pacchionischen Granulationen.
Der spinale Subarachnoidalraum partizipiert an der Liquorzirkulation nur in geringem Umfang. An der Liquorproduktion nehmen auch Teile des Ventrikelependyms und piale Gefäße teil. Die Rückresorption erfolgt auch außerhalb der Pacchionischen Granulationen über piale Venen. Unter besonderen Druckbedingungen kommt es auch zur Aufnahme von Liquor durch die Ventrikelwand."
Nach FROWEIN und RICHARD (1975) fließen 3/4 des Liquors in die basalen Cisternen und zu den Pacchionischen Granulationen, aber mindestens 25 % direkt über das Foramen Magendi in den spinalen Subarachnoidalraum, um dort über spinale Venengeflechte resorbiert zu werden.
Die Liquormenge beträgt nach WÜTHRICH (1979) ca. 14o ml (SCHEID 198o : 15o - 2oo ml), wobei weniger als 1o % auf den Ventrikelinhalt und über 6o % auf den spinalen Subarachnoidalraum entfallen.

Die tägliche Liquorproduktion beträgt ca. 5oo ml, woraus sich ergibt, daß die Liquormenge mehrmals täglich erneuert wird.
Der Liquordruck liegt normalerweise beim liegenden Patienten zwischen 12 - 16 cm H_2O (WÜTHRICH, 1979).
Unter physiologischen Bedingungen gelangen die Neurotransmitter überwiegend aus dem Hirngewebe in den Liquor. Noradrenalin wird auch aus Nervengeflechten, die die Gefäße des Subarachnoidalraums umspinnen, in den Liquor freigesetzt (SHIGENO, 1982).

Serotonin bzw. 5-H I A A hingegen gelangt aus dem Gehirn, aber auch aus Bildungsstätten des Rückenmarks in den Liquor.
Der Dopaminmetabolit H V A wird nahezu ausschließlich im Gehirn gebildet (BARTHOLINI et al., 1966; CURZON et al., 1971; PAPESCHI et al., 1971; BAREGGI et al., 1975; JOHANSSON und ROOS, 1974) und über die Seitenventrikel in den Liquor abgegeben (MAIRA et al., 1975).

3. Fragestellung

3.1. Formulierung der Fragestellung

Es wurde ausgeführt, daß im Rahmen eines Schädel-Hirn-Traumas viele Faktoren zusammenwirken, die je nach Ausprägung im Einzelfall das individuelle Krankheitsbild ausmachen.
Die Annahme, daß Neurotransmitter beim Schädel-Hirn-Trauma eine Rolle spielen, ist nach den aufgezeigten Befunden nicht von der Hand zu weisen.
Auf der anderen Seite konnte in den letzten Jahren der Metabolismus einiger Neurotransmitter weiter aufgeklärt werden. Durch die Entwicklung neuer Bestimmungsmethoden gelang es, die Abbauprodukte einiger Neurotransmitter in Blut, Urin und Liquor nachzuweisen.
Als wichtige Vertreter dieser Neurotransmitter werden heute Noradrenalin, Serotonin und Dopamin angesehen (KORF et al., 197o; JOHANSSON und ROOS,1975; BAREGGI et al., 1975; AXELROD,1981).
Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit der Homovanillinsäure (H V A), dem Hauptmetaboliten des Dopamins. Sie steht in engem Zusammenhang mit den Arbeiten von L. Ploner und A. Schmid (unveröffentlicht), die sich mit den Metaboliten von Noradrenalin - M O P E G - und Serotonin - 5 - H I A A - befassen.

Für diese Arbeit ergeben sich folgende Fragen:

- Inwieweit läßt sich die H V A im Liquor Schädel-Hirn-Verletzter nachweisen ?

- Wie verhält sich die H V A im Liquor zu verschiedenen Zeitpunkten nach einem Schädel-Hirn-Trauma ?

- Läßt sich ein gesetzmäßiges Verhalten der Liquorkonzentrationen der H V A in Abhängigkeit von der Schwere des Traumas zeigen ?

- Gibt es Zusammenhänge zwischen dem klinischen Krankheitsbild und der H V A - Konzentration im Liquor ?

- Lassen sich Auswirkungen einer hochdosierten Therapie mit Kortikosteroiden auf die H V A - Konzentration im Liquor nachweisen ?

3.2. Klinische Stadien

Um eine Beziehung zwischen den gefundenen H V A - Werten und dem klinischen Zustand der Patienten herstellen zu können, wurden diese nach einer Empfehlung der W.F.N.S. (Oxford, 1975; Brüssel, 1976) wie folgt klassifiziert:

Stadium I Bewußtseinsklar, ungestörte Wahrnehmung der Umgebung und der eigenen Person (Besonnenheit, A 1)

Stadium II Bewußtseinsgetrübt: Zustand verminderter Wahrnehmung. Augen werden spontan und / oder auf Anruf oder Schmerzreize geöffnet. Auf Aufforderung gezielte Bewegungen (Apathie bis Somnolenz, A 2 - A 4)

Stadium III Bewußtlos (Koma) : Unerweckbarer Zustand. Augen konstant geschlossen, keine Spontanbewegungen. Auf Schmerzreize teils gezielte, teils reflektorische Abwehrbewegungen (Sopor bis Koma, B 1 - B 3)

III/1 (Koma 1) : Bewußtlosigkeit ohne Pupillenstörungen und ohne Paresen.

III/2 (Koma 2) : Bewußtlosigkeit mit Pupillenstörungen und / oder Paresen.

III/3 (Koma 3) : Pupillen eng bis mittelweit, Lichtreaktion noch nachweisbar, spontan oder auf Schmerzreize treten Strecksynergismen auf.

III/4 (Koma 4) : Tiefe Bewußtlosigkeit, Pupillen weit und reaktionslos. Spontanatmung noch erhalten. Allgemeine Hypotonie der Muskulatur.
IM EEG hochgradige Frequenzverlangsamung.

4. Methodik

Zur Isolierung der drei Abbauprodukte von Noradrenalin, Serotonin und Dopamin aus dem Patientenliquor eignete sich am besten das Verfahren der Gelfiltration mit Hilfe von Sephadex - Gel. Auf diese Weise konnten alle drei Substanzen in einem Arbeitsgang gewonnen werden. Diese Methode wurde von KORF et al. (1971) sowie KORF und VAN PRAAG (1971) ausgearbeitet und von uns lediglich modifiziert.

4.1. Aufbau der Versuchsanordnung

4.1.1. Materialien

- Sephadex G - 1o Pharmacia Uppsala,Schweden
- Säule : Typ K 16/2o, Pharmacia Uppsala, Schweden
- Pumpe : Peristaltic Pump 36oo Colora GmbH Lorch,Württ.
- Magnetrührer Heidolph.

4.1.2. Aufbau (siehe Abbildung 2)

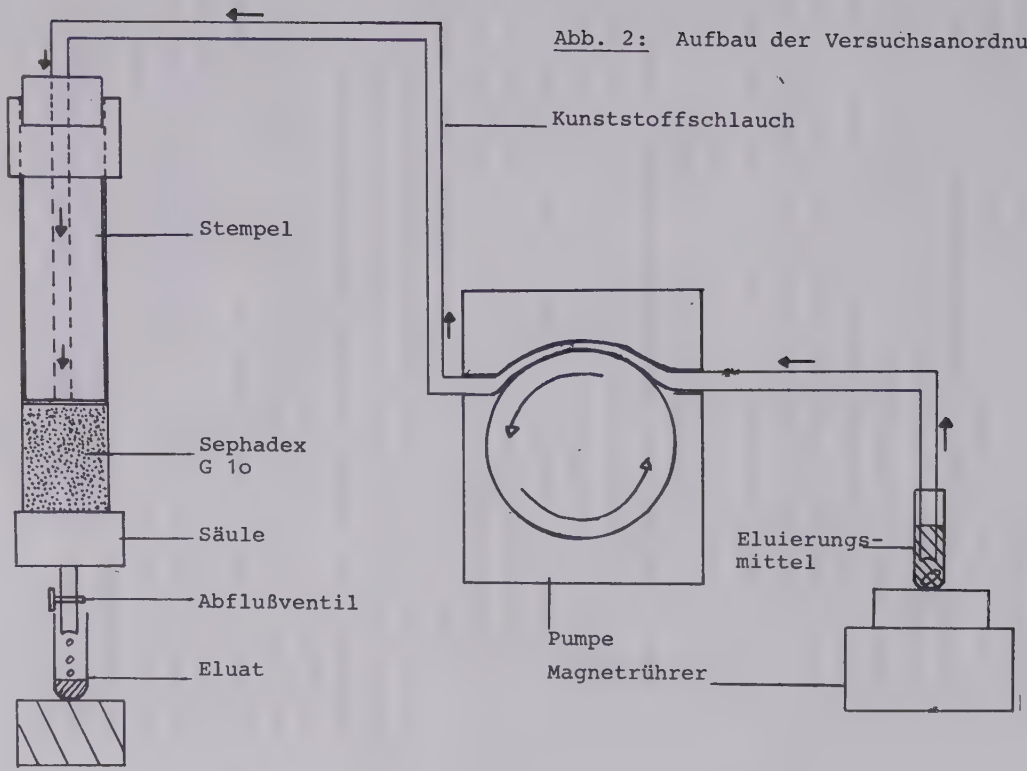
Das in bidestilliertem Wasser gequollene Sephadex G - 1o wurde bis zu einer Höhe von 5,o cm (KORF et al., 1971) in die Säule eingefüllt. Zu beachten war, daß das Gel immer von einer Flüssigkeitsschicht bedeckt war, um ein Austrocknen zu verhindern.
Ein Stempel, der an ein Schlauchsystem angeschlossen wurde, diente als luftdichter Abschluß. Das benötigte Eluierungsmittel wurde über einen Kunststoffschlauch (o,8 mm i.D.) und mit Hilfe einer Schlauchpumpe durch die Säule gepumpt. Die Durchflußgeschwindigkeit betrug o,5 ml pro Minute.

War der Stempel direkt auf der Oberfläche des Gels aufgesetzt, standen im gesamten System, bestehend aus Abflußventil, Sephadex-Gel, Stempel mit Kunststoffschlauch, etwa 11 ml Flüssigkeit. Das Fassungsvermögen der Versuchsanordnung ist wichtig zur Berechnung des richtigen Zeitpunktes für das Auffangen der einzelnen Eluate.
Dieser Zeitpunkt konnte am Abfluß durch pH-Papier kontrolliert werden, da der pH-Wert der einzelnen Eluate verschieden war.

4.2. Gewinnung des Liquors

Von jedem Patienten wurde morgens um 8.oo Uhr 3-4 ml Liquor durch Lumbalpunktion gewonnen.
Eine Verunreinigung des Liquors mit Blut durch die Punktion mußte vermieden werden, da dadurch die Ergebnisse verfälscht werden konnten.
Das gewonnene Material mußte entweder sofort weiterverarbeitet oder bei - 2o ^{o} (KORF et al., 1971) eingefroren werden.

Abb. 2: Aufbau der Versuchsanordnung



4.3. Durchführung der Gelfiltration

4.3.1. Materialien (KORF et al.,1971)

- 3-4 ml Liquor (mindestens 3 ml)
- bidestilliertes Wasser
- o,o1 N Essigsäure
- o,5 M Phosphatpuffer
  (Na_2HPO_4 : $Na\ H_2PO_4$ = 1 : 1)
  mit 1 M Natronlauge auf
  pH 8,5 gebracht
- o,o1 N NH_4OH
- konzentrierte Ameisensäure
- pH-Papier: MN-Macherey-Nagel & Co.
  5160 Düren, Germany

4.3.2. Elution von 5-H I A A, M O P E G und H V A aus dem Liquor

Der Liquor wurde bei 3ooo U/min. 5 Minuten lang zentrifugiert, 3 ml des Überstandes abpipettiert und mit konzentrierter Ameisensäure auf einen pH zwischen 2,o und 3,o eingestellt (Optimum: 2,5; KORF et al., 1971). Nachdem die Säule mit mindestens 2o ml bidestillierten Wassers vorgespült war, wurde der Liquor mit einer Mikropipette auf das Sephadex-Gel aufgetragen. Ein vorher eingebrachtes kleines Sieb sollte zusätzlich eine optimale Verteilung auf das Gel ermöglichen. Sobald der Liquor bis zur Oberfläche abgesunken war, wurde anschließend 1 ml O,o1 N Essigsäure aufgetragen und danach das Abflußventil geschlossen.

Nun wurde der Stempel so weit wie möglich auf die Geloberfläche aufgesetzt, sodaß sich keine Luftblasen dazwischen befanden.
Die Reagenzien wurden nun der Reihenfolge nach (siehe Schema 1) aus den soeben vorher vorbereiteten Reagenzgläsern unter ständigem langsamen Rühren mit Magnetrührer durch die Säule gepumpt. Der Stempel und der Kunststoffschlauch mußten vor dem Aufsetzen auf die Geloberfläche schon einen Teil des Inhalts des ersten Reagenzglases enthalten, um zu gewährleisten, daß sofort mit dem Pumpvorgang das erste Reagenz in das Gel gepumpt wurde.

Das Abflußventil wurde bei Pumpbeginn wieder geöffnet und mit Hilfe der Pumpendrehzahl und der Öffnungsweite des Ventils eine Tropfgeschwindigkeit von etwa 12 Tropfen pro Minute eingestellt, das entspricht einer Durchflußgeschwindigkeit von 3o ml/Stunde (KORF, 1971).
Um ein Durchmischen der einzelnen Reagenzien zu verhindern und die Säule völlig von der vorhergehenden Lösung zu reinigen, wurde zwischen den Eluierungsmitteln bidestilliertes Wasser durchgepumpt.

Drei Eluate wurden aufgefangen:

1. Essigsäure-Wasser-Gemisch mit dem in Essigsäure gelösten MOPEG

2. Phosphatpuffer-Wasser-Gemisch mit der darin gelösten HVA

3. NH_4OH-Wasser-Gemisch mit der durch NH_4OH eluierten 5 - HIAA

Der richtige Zeitpunkt, wann die einzelnen Fraktionen am Ausflußventil erschienen, wurde mit Hilfe des Fassungsvermögens der Säule berechnet und zusätzlich durch Registrierung des pH-Umschlags am Ausflußventil ermittelt. Da die pH -Unterschiede zwischen Eluat 1 und 2 sowie 2 und 3 groß genug waren, genügte zur Bestimmung ein pH-Papier.

Mit dem Auffangen des ersten Eluates wurde begonnen, als die 1o ml Essigsäure vom Säulensystem aufgenommen waren, das heißt, vom ersten auf das zweite Reagenzglas mit den 5 ml bidestilliertem Wasser umgestellt wurde.
Zu diesem Zeitpunkt wurde auch der Umschlag des pH -Wertes von 2,5 (Liquor) auf etwa 4,o (Essigsäure) registriert.
Weiteres Vorgehen nach Schema 1.

Die Eluate wurden nach dem Auffangen sofort in den Kühlschrank gestellt und innerhalb der folgenden zwei Stunden weiterverarbeitet.
Die Säule mußte zwischen zwei Versuchsdurchläufen gründlich mit bidestilliertem Wasser durchgespült werden.
Nach spätestens 5 Versuchsreihen wurde das Sephadex-Gel erneuert.

Schema 1

Eluierungsmittel		pH-Wert-Änderung		Eluat	
1o ml o,o1 N Essigsäure (pH = 4)					
	→	Liquor	→ Säure	Eluat 1:	11 ml
5 ml bidest. H_2O	(pH=6,6)	pH 2,5	pH 4	Fraktion 1:	6 ml
				Fraktion 2:	5 ml
6 ml o,5M Phosphatpuffer	(pH=8,5)				
	→	H_2O	→ Ph-Puffer	Eluat 2:	11 ml
3 ml o,5M Phosphatpuffer	(pH=8,5)	pH 6,6	pH 8,5	Fraktion 1:	5 ml
				Fraktion 2:	6 ml
4 ml bidest. H_2O	(pH=6,6)				
4 ml o,o1 N NH_4OH	(pH=9)				
	→	H_2O	→ NH_4OH	Eluat 3:	9 ml
4 ml o,o1 N NH_4OH	(pH=9)	pH 6,6	pH 9	Fraktion 1:	3 ml
				Fraktion 2:	3 ml
2o ml bidest. H_2O				Fraktion 3 :	3 ml

4.4. Fluorimetrische Messung von H V A

4.4.1. Oxidation von zwei Molekülen H V A zu einem fluoreszierenden Dimer

Die fluorimetrische Bestimmung von H V A basiert auf der Beobachtung von ANDÉN et al. (1963), daß bei der Oxidation von H V A im alkalischen Medium ein fluoreszierendes Reaktionsprodukt entsteht.
1965 beschrieben CORRODI und WERDINIUS diese fluoreszierende Substanz als Dimerisationsprodukt folgender Struktur (Abb. 3):

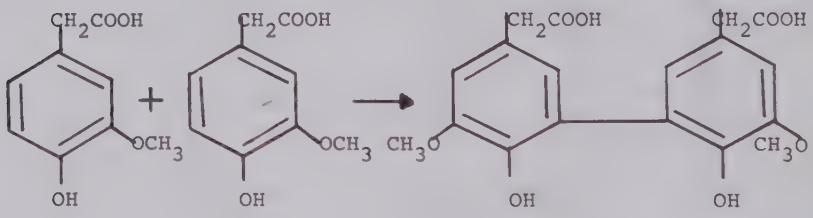


Abbildung 3: Reaktion von zwei Molekülen H V A zu einem fluoreszierenden Dimer

Die Summenformel lautet: $C_{18}H_{18}O_8$. CORRODI und WERDINIUS (1965) nannten diese Substanz " 2,2' - dihydroxy-3,3' - dimethoxy - biphenyl- 5,5' - Di-Essigsäure ".
Ihre fluoreszierende Eigenschaft läßt sich anhand ihrer Struktur - es handelt sich um eine zyklische organische Verbindung mit konjugierten Doppelbindungen - erklären (ROTH,1974).

Im vorliegenden Ansatz (siehe Schema 2) verwendeten wir Kaliumferricyanid $K_3[Fe(CN)_6]$ als Oxidationsmittel (KORF, 1971).
o,8 N NH_4OH gewährleistete das alkalische Reaktionsmedium, während Cystein (1%) im Falle des Leerwerts die Oxidation der H V A verhinderte bzw. sie bei Probe und Standard nach zwei Minuten stoppte.
CORRODI und WERDINIUS (1965) fanden heraus, daß diese Art der Bestimmung überaus spezifisch für H V A ist.
Sie erhielten im Bereich von O-1o µg H V A eine lineare Fluoreszenz, die mehrere Stunden lang stabil blieb.
Der Vorteil des Kaliumferricyanids ist darin zu suchen, daß seine reduzierte Form, das Kaliumferrocyanid, die Fluoreszenz nicht stört, was bei anderen Oxidationsmitteln befürchtet werden müßte.

Als reduzierendes Agens wurde Cystein der sonst üblichen Ascorbinsäure vorgezogen, da letztere die unangenehme Eigenschaft hat, das aktivierende Licht zu einem gewissen Grad zu absorbieren, was zu Meßfehlern führen würde (CORRODI und WERDINIUS, 1965).

Mit der beschriebenen Methode kann die H V A noch in geringsten Konzentrationen nachgewiesen werden.

4.4.2. Weiterverarbeitung des Eluats

a. Materialien (nach KORF et al., 1971, leicht modifiziert)

- Eluat 2; Fraktionen 1 und 2
- H V A - Reinsubstanz (Fluka AG)
- bidestilliertes Wasser
- Cystein 1 % (Merck)
- NH_4OH o,8 N (Merck)
- $K_3[Fe(CN)_6]$ o,o15 % (Merck)

b. Arbeitsvorgang

Das Eluat wurde fraktioniert aufgefangen, da die Konzentration der zu bestimmenden Substanz, bezogen auf das Gesamt - Eluat, für eine qualitative fluorimetrische Messung zu gering gewesen wäre.

Vorversuche ergaben, daß der größte Teil der H V A schon mit den ersten Millilitern des Eluierungsmittels Phosphatpuffer aus dem Gel herausgelöst wurde und somit die erste Fraktion von Eluat 2 die höchste Konzentration an H V A enthielt.
Von jeder der aufgefangenen Fraktionen wurden ein Leerwert, eine Probe und ein Standard hergestellt.
Der Standard entsprach dem Ansatz der Probe mit dem Zusatz einer bekannten Menge der Reinsubstanz H V A.
Bei fluorimetrischen Bestimmungsmethoden muß eine zusätzliche Fluoreszenz mitberücksichtigt werden, die von unerwarteten Störungen hervorgerufen wird und die Messung verfälschen kann.
Diese Untergrundfluoreszenz mußte in Form eines Leerwertes erfaßt und vom Spektrum der Probe abgezogen werden.

Das nach der Subtraktion der Spektren von Probe und Leerwert resultierende " reine " Spektrum mußte mit dem Spektrum der Reinsubstanz H V A identisch sein.
Die Ansätze für Probe, Leerwert und Standard wurden von KORF et al. (1971) und KORF und VAN PRAAG (1971) übernommen und leicht modifiziert.

Das folgende Schema 2 zeigt den Ansatz von Leerwert, Probe und Standard.

Schema 2

Reagenzien		Leerwert	Probe	Standard
Eluat 2a (bzw. 2b)	ml	1,6 (2,o)	1,6 (2,o)	1,6 (2,o)
H V A 1 µg/ml	ml	-	-	o,1
bidest. H_2O	ml	o,1	o,1	-
Cystein 1%	ml	o,1	-	-
NH_4OH o,8 N	ml	o,1	o,1	o,1
$K_3[Fe(CN)_6]$ o,o15%	ml	o,1	o,1	o,1
2 min. Zimmertemperatur		-	+	+
Cystein 1%	ml	-	o,1	o,1

Die verwendeten Reagenzien wurden nach jedem zweiten Versuch neu hergestellt, um Verunreinigungen zu verhindern. Die Reinsubstanz (1 µg / ml) wurde vor jedem Versuch frisch hergestellt, da H V A gelöst in Wasser schon nach etwa 24 Stunden bei unseren Versuchen falsche Werte ergab.

4.4.3. Messung

a. Beschreibung des Fluoreszenz - Spektrophotometers

Die Messungen wurden mit einem Fluoreszenz - Spektrophotometer Modell MPF - 3 der Firma PERKIN - ELMER (USA) durchgeführt. Alle Spektrophotofluorimeter bestehen aus denselben wesentlichen Komponenten (UDENFRIEND und WEISSBACH, 1958):
Eine Hochdruck - Xenon - Lampe, die ein kontinuierliches Spektrum aussendet, dient bei unserem Modell als Quelle für die Anregung der zu messenden Substanzen. Die Wellenlängen für Anregung und Emission können in einem Bereich von 24o - 8oo nm bei beliebiger Spaltbreite gewählt werden. Zwei Monochromatoren, die im rechten Winkel zueinander stehen, werden benötigt.
Der erste isoliert das Licht der Wellenlänge, bei der eine maximale Anregung der zu messenden Substanz erreicht wird.
Dieses Licht fällt durch die nachgeschaltete Küvette und regt die darin befindliche Verbindung zur Fluoreszenz an. Das von dem Kondensat ausgesandte Fluoreszenzspektrum wird vom zweiten Monochromator analysiert und von einem angeschlossenen Schreiber registriert.
Bei den Messungen wurde eine Spaltbreite von 8 nm eingestellt. Das Gerät sollte mindestens 2o min. vor Meßbeginn eingeschaltet werden.
Für die Messung benutzten wir Präzisionsküvetten aus Quarzglas

SUPRASIL ^{R} , Marke HELLMA,
Nr. 111 - QS, mit Schichttiefe 1o mm.

b. Ermittlung des Anregungs - und Fluoreszenzspektrums

Da KORF ein anderes Modell eines Spektrophotofluorimeters verwendete (KORF et al., 1971), mußten die dort angegebenen Anregungs - und Fluoreszenzmaxima überprüft werden.
Es wurde ein Anregungs- und ein Fluoreszenzspektrum für die Reinsubstanz H V A geschrieben. Der Ansatz der Probe blieb gleich wie in Schema 2 für den Standard beschrieben, jedoch wurde anstatt der 2,o ml Eluat eine Lösung aus o,1 ml H V A - Reinsubstanz (1 µg/ ml) + 1,9 ml bidest. Wasser verwendet.

Zur Ermittlung des Anregungsspektrums wurde der Fluoreszenz - Monochromator auf das von KORF angegebene Fluoreszenzmaximum von 43o nm eingestellt und das Anregungsspektrum geschrieben.

Es ergab sich ein Anregungsmaximum bei 325 nm, das mit dem von KORF angegebenen übereinstimmt (KORF et al., 1971).
Nun wurde das Fluoreszenzspektrum geschrieben, indem der Anregungsmonochromator auf den vorher ermittelten Wert eingestellt wurde.
Die Maximalfluoreszenz lag bei 41o nm. Diese Abweichung von 2o nm gegenüber dem von KORF angegebenen Wert ist wahrscheinlich auf das Gerät selbst zurückzuführen.

c. Messung

Die Messung der Ansätze wurde möglichst sofort anschließend an die Eluierung der Fraktionen und ihre Weiterverarbeitung nach Schema 2 durchgeführt.
Von Leerwert, Probe und Standard wurde je ein Fluoreszenzspektrum aufgezeichnet (Abb. 4, 5 und 6).

Abbildung 4: Leerwert

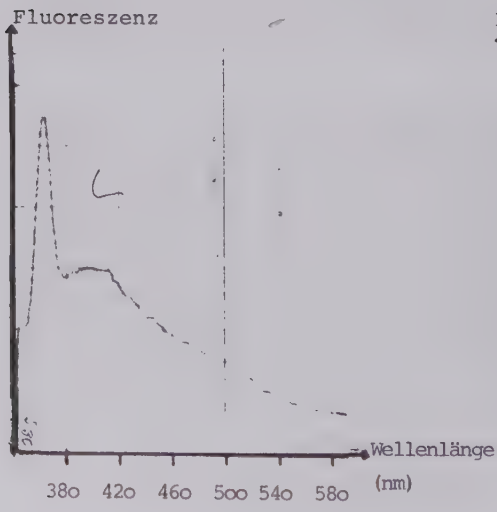


Abbildung 5: Probe

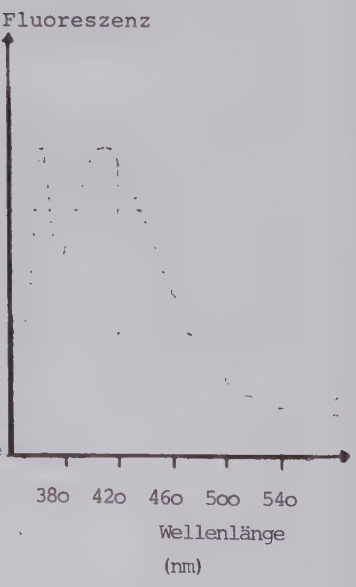
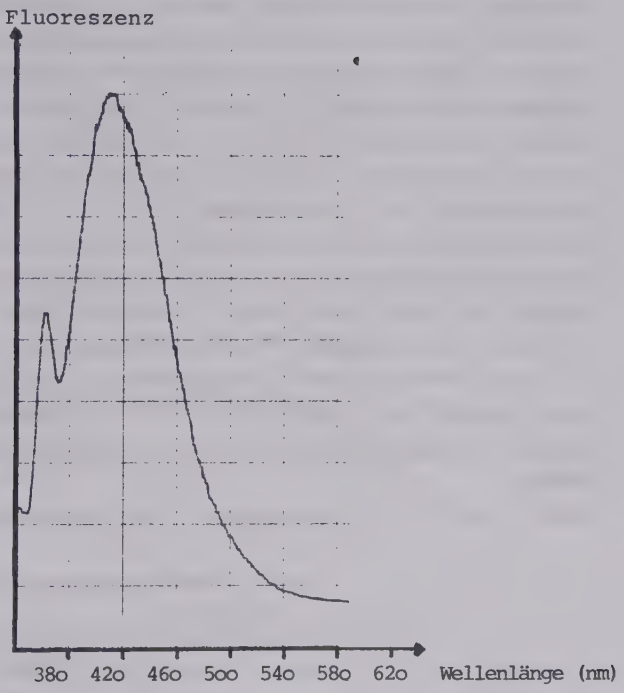


Abbildung 6: Standard



4.5. Auswertung

4.5.1. Linearitätsbedingung

Zur quantitativen Bestimmung der in der Probe enthaltenen Menge des fluoreszierenden Dimers und somit der H V A wurde die Höhe des Maximalausschlags bei 41o nm abgemessen und die erhaltenen Werte von Leerwert, Probe und Standard zueinander in Beziehung gesetzt. Um diese Art der Auswertung anwenden zu können, muß vorausgesetzt werden, daß die Höhe des Ausschlags linear mit der zunehmenden Konzentration an H V A zunimmt.
Mit anderen Worten: Die Höhe des Ausschlags muß der H V A - Konzentration proportional sein.
CORRODI und WERDINIUS (1965) geben in ihrer Arbeit zwar an, daß die Fluoreszenz zwischen o-1o µg H V A linear sei. Da in der soeben beschriebenen Methode gegenüber KORF (1971) sowie CORRODI und WERDINIUS (1965) einige leichte Änderungen vorgenommen wurden, muß die Linearität neu bewiesen werden.
Dies geschah mit Hilfe einer H V A - Verdünnungsreihe:

Reagenzglas	H V A-Reinsubstanz gelöst in bidest. H_2O
A	2,o µg / ml
B	1,o µg / ml
C	o,5 µg / ml
D	o,25 µg / ml
E	o,125 µg / ml
F	o µg / ml

Die Ansätze für die Messungen wurden, wie in Schema 2 für die Probe beschrieben, durchgeführt.
Anstatt 2 ml Eluat benutzten wir je 2 ml aus den Reagenzgläsern der Verdünnungsreihe.
Die Messung der Ansätze erfolgte ebenfalls bei einer Anregungswellenlänge von 325 nm und einer Fluoreszenz von 410 nm. Es ergaben sich 6 Werte, deren Größe von A nach F beständig abnahm.

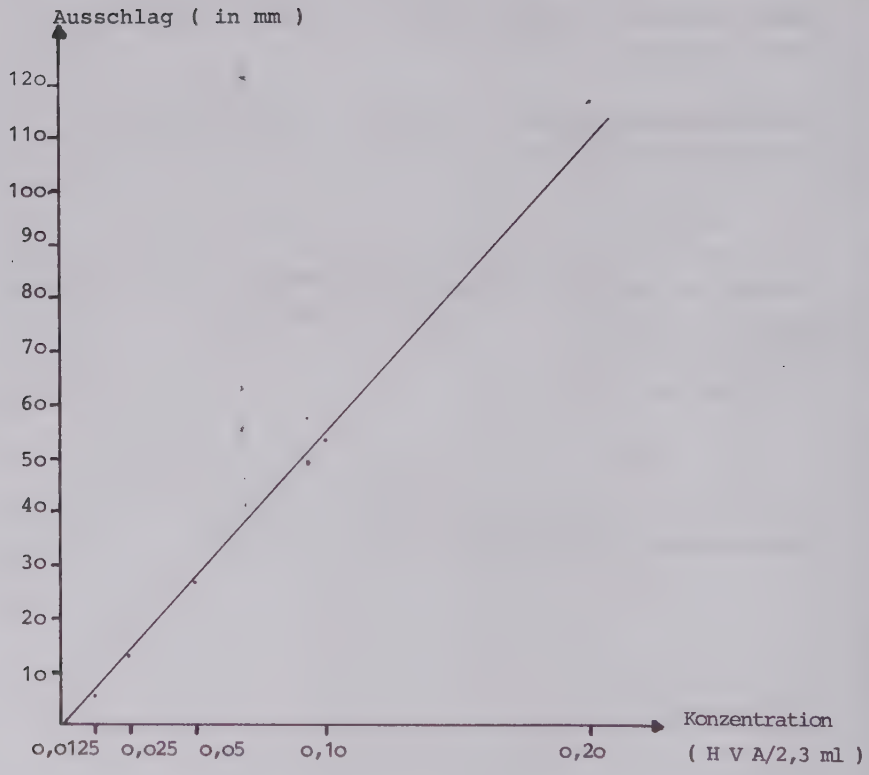
Durch Subtraktion des " Leerwerts " F von den anderen 5 Werten erhielten wir:

Ansatz	1 (enth.A)	2 (enth.B)	3(enth.C)	4 (enth.D)	5 (enth. E)
Ausschlag (mm)	117,5	53,5	26,5	13,o	5,5

Die graphische Darstellung in Abbildung 7 weist die geforderte Linearität eindeutig nach.

Abbildung 7: Graphische Darstellung zur Linearität.

Ordinate : Ausschlag in mm
Abszisse : Konzentration von H V A
pro 2,3 ml Lösung

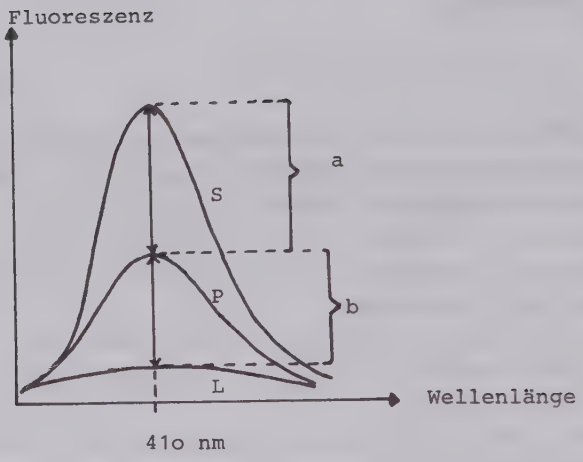


4.5.2. Berechnung

Durch Differenzenbildung der gemessenen Maximalausschläge von Standard und Probe einerseits sowie Probe und Leerwert andererseits erhält man die Strecken a bzw. b (siehe Abb. 8), wobei a der zugegebenen Menge an H V A, b der gesuchten Menge H V A (= x) pro Fraktion, d.h. pro 1,6 oder 2,0 ml entspricht.
Aufgrund der Linearität zwischen Maximalausschlag und Konzentration verhält sich a zu b wie 0,1 µg zu x.

Aus dieser Beziehung läßt sich schließlich die gesuchte Menge pro ml Fraktion berechnen. Durch Multiplikation von x mit dem ganzen Volumen der Fraktion erhält man den Betrag von H V A in der Gesamtfraktion.
Das bedeutet, daß die Volumina der einzelnen Fraktionen genau abgemessen und protokolliert werden mußten.

Durch Addition der in den beiden Einzelfraktionen enthaltenen Substanzmengen ergibt sich die im Gesamteluat enthaltene Menge.
Dieser Betrag muß nun noch durch die verwendeten ml Liquor dividiert werden, um die Konzentration an H V A pro ml Liquor zu erhalten.



S - P = a $\hat{=}$ o,1 µg
P - L = b $\hat{=}$ x

Abbildung 8 : Schema zur Auswertung von Leerwert (L), Probe (P) und Standard (S):

Abmessen des Ausschlags in mm bei 41o nm
Ordinate : Fluoreszenz-Ausschlag
Abszisse : Wellenlänge in nm

5. Ergebnisse

5.1. Normalwerte

Um die Liquorwerte der Schädel-Hirn-Verletzten mit den Werten Gesunder vergleichen zu können, analysierten wir je 3 - 4 ml Liquor von 12 Patienten mit Nucleus-Pulposus-Prolaps (NPP), die zur Myelographie lumbalpunktiert wurden. Es handelte sich dabei um 11 Männer und 1 Frau im Alter von 2o - 59 Jahren, alle Patienten der Neurochirurgischen Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen. Tabelle 1 zeigt die ermittelten Werte; dabei wurden die Patienten nach dem Alter geordnet. Es ergab sich ein Mittelwert von o,o262 $\pm$ o,o157 µg H V A/ml Liquor.

Tabelle 1:

Liquor-Werte von 12 Pat.mit NPP, nach dem Alter geordnet

Nr.	Alter	Geschlecht	Name	HVA (µg /ml)
3o	2o	m	Z.J.	o,oo81
7	39	m	P.F.	o,o352
8	4o	m	K.W.	o,o312
9	41	m	Ü.K.	o,o21o
16	45	m	R.R.	o,o4o3
25	45	m	K.G.	o,oo57
17	46	m	M.D.	o,o281
13	49	m	E.K.	o,o3o8
11	52	m	L.M.	o,o114
28	58	w	F.I.	o,o3o6
21	59	m	M.W.	o,o426
22	59	m	M.W,	o,oo58

Der Mittelwert : $\bar{x}_n$ = o,o262 µg / ml

Standardabweichung: s_n = o,o157

Varianz : V_n = o,ooo2

5.1.1. Graphische Darstellung

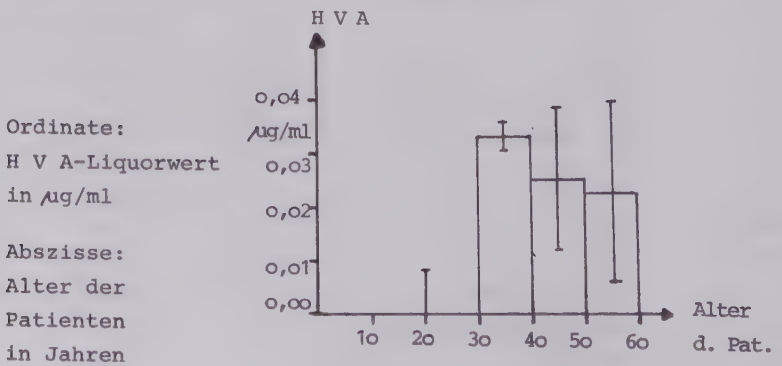
Wir teilten die Patienten der Kontrollgruppe (Tabelle 1) in Altersstufen zu 1o Jahren ein.
Tabelle 2 zeigt diese Aufteilung mit errechnetem H V A - Mittelwert pro Altersgruppe ($\bar{x}$) und der Standardabweichung (s).

Tabelle 2:

	Alter (Jahre)	n	$\bar{x}$ (µg HVA/ml)	s
Altersverteilung der Kontrollgruppe (vgl. Tabelle 1)	o - 2o	1	o,oo81	-
	21 - 3o	o	-	-
	31 - 4o	2	o,o332	o,oo28
	41 - 5o	5	o,o252	o,o132
	51 - 6o	4	o,o226	o,o17o

Hierzu erhält man folgende Graphik (Abbildung 9) :

Abbildung 9: Altersverteilung der Normalwerte (zu Tab. 2)



5.1.2. Relative Häufigkeit

Bei Unterteilung der Liquorwerte in fortlaufende Klassen von 0 bis o,o5 µg H V A / ml zu Einzelklassen von o,o1 µg/ml, ergibt sich aus Tabelle 3 die Abbildung 1o. Sie zeigt eine unauffällige Verteilung der H V A - Werte.

Tabelle 3 : Klasseneinteilung der Liquorwerte

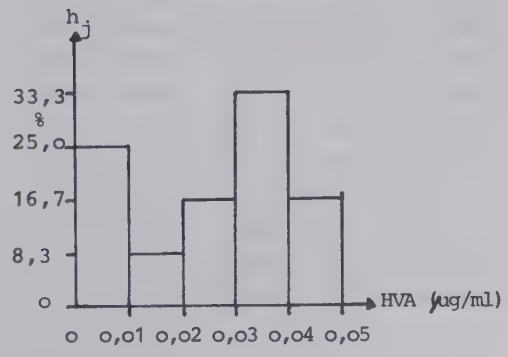
Klassen (µg/ml)	Einzelwerte (µg/ml)	$\bar{x}$	n	(%)
$x < o,o1$	o,oo57 o,oo58 o,oo81	o,oo65	3	25
$o,o1 \leqq x < o,o2$	o,o114	o,o114	1	8,3
$o,o2 \leqq x < o,o3$	o,o21o o,o281	o,o246	2	16,7
$o,o3 \leqq x < o,o4$	o,o3o6 o,o3o8			
	o,o312 o,o352	o,o34o	4	33,3
$o,o4 \leqq x < o,o5$	o,o4o3 o,o426	o,415	2	16,7

Abbildung 1o: Normalwerte - Relative Häufigkeiten

n = 12

Ordinate:
Relative Häufigkeiten in %

Abszisse:
HVA - Liquor - Konzentrationen in µg/ml



5.2. Liquorwerte von 14 Schädel - Hirn Verletzten

Tabelle 4 zeigt die Liquorwerte von 13 männlichen und einer weiblichen Patientin unter Berücksichtigung des klinischen Stadiums (siehe 3.2.), des Zeitraums zwischen Trauma und Lumbalpunktion sowie der Gabe von Kortikosteroiden (Fortecortin ^{R}).

Tabelle 4: Liquorwerte von 14 Patienten mit Schädel - Hirnverletzungen (Zeitraum: 6.o5. - 15.1o.1981)

Pat.-Nr.	Alter (Jahre)	Geschlecht	Name	klin. Stadium	Zeitraum (Tage)	Wert (µg/ml)	Steroide
1	2o	m	D.I.	III/2	1o	o,oo47	+
2	45	w	L.L.	III/1	13	o,o395	-
3	24	m	S.U.	II	1	o,oo39	-
4	41	m	D.M.	III/1	1	o,oo76	+
5	14	m	D.B.	III/2	8	o,o657	+
12	19	m	B.R.	III/3	15	o,o563	-
14	35	m	V.G.	III/3	3	o,o764	+
15	21	m	L.R.	III/3	14	o,o46o	+
19	35	m	C.K.	II	14	o,oo15	-
2o	19	m	R.R.	III/2	1	o,o4o3	+
24	12	m	H.P.	II	3	o,o565	-
26	18	m	A.M.	II	3	o,oo83	-
27	62	m	B.E.	II	2	o,o5o4	+
29	48	m	L.L.	III/1	14	o,oo89	+

5.2.1. Berechnung von Mittelwert, Standardabweichung und Varianz

Aus den Werten der Tabelle 4 errechnen sich:

Mittelwert	$\bar{x}_t$	= o,o329 µg HVA/ml Liquor
Standardabweichung	s_t	= o,o262
Varianz	V_t	= o,ooo6

5.2.2. Rélative Häufigkeiten

Teilt man die Werte der Tabelle 4 analog zu Abschnitt 5.1.2. in Klassen zu je o,o1 µg/ml auf, so erkennt man eine gewisse Tendenz zu Extremwerten (Tabelle 5 und Abbildung 11).
Der bei den Kontrollpatienten gefundene Mittelwert von o,o262 µg/ml ist bei den hier aufgeführten " pathologischen Werten " überhaupt nicht repräsentiert.
6 Werte, d.h. fast 43 %, liegen unter o,o1 µg/ml; alle anderen liegen oberhalb von o,o39o µg/ml.

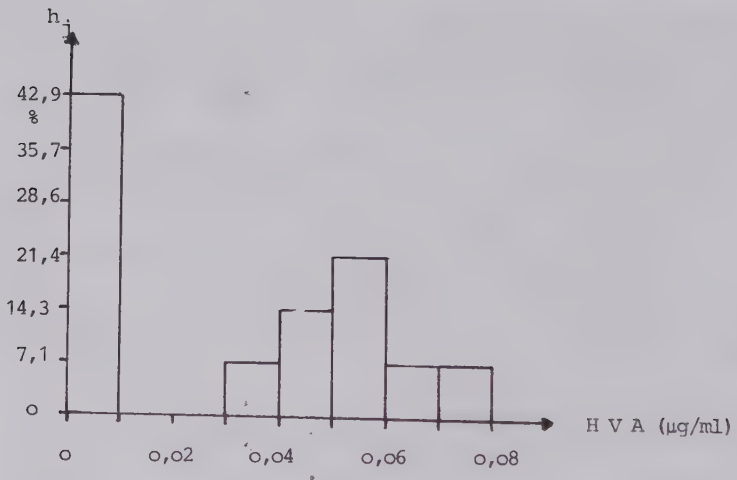
Tabelle 5: Klasseneinteilung der " pathologischen Werte "

Klassen (µg / ml)	Einzelwerte (µg / ml)			$\bar{x}$	n	(%)
$x < o,o1$	o,ooo15	o,ooo39	o,ooo47	o,ooo58	6	42,9
	o,ooo76	o,ooo83	o,ooo89			
$o,o1 \leq x < o,o2$	-	-	-	-	o	o
$o,o2 \leq x < o,o3$	-	-	-	-	o	o
$o,o3 \leq x < o,o4$	o,o395			o,o395	1	7,1
$o,o4 \leq x < o,o5$	o,o4o3	o,o46o		o,o432	2	14,3
$o,o5 \leq x < o,o6$	o,o5o4	o,o563	o,o565	o,o544	3	21,4
$o,o6 \leq x < o,o7$	o,o657			o,o657	1	7,1
$o,o7 \leq x < o,o8$	o,o764			o,o764	1	7,1

Abbildung 11: Liquorwerte Schädel-Hirn- Verletzter
-Relative Häufigkeiten

Ordinate : Relative Häufigkeiten in %
Abszisse : Liquorkonzentration in µg/ml

n = 14



5.2.3. Vergleich der relativen Häufigkeiten von Kontrollpersonen (Abbildung 1o)und traumatisierten Patienten (Abbildung 11)

Die bereits unter 5.2.2. erwähnte Tendenz der Liquorwerte von Traumatisierten, sich gegenüber den Werten der Kontrollpersonen stark nach unten bzw. nach oben zu verschieben, wird in einer direkten Gegenüberstellung - Abbildung 12 - verdeutlicht.

Abbildung 12: Relative Häufigkeiten
Vergleich zwischen Kontrollpersonen und traumatisierten Patienten

Ordinate : Absolute Anzahl der Werte
Abszisse : HVA - Liquorwert in µg/ml

5.2.4. Unterteilung der Liquorwerte der Schädel- Hirn - Verletzten in zwei Gruppen und Vergleich mit Kontrollpatienten

In Tabelle 6 wurden die 14 Liquorwerte der Schädel- Hirn-Verletzten in 2 Gruppen entsprechend den relativen Häufigkeiten in den Abbildungen 11 und 12 unterteilt:

1. Gruppe: 6 erniedrigte Werte ($<$ o,o1 µg/ml) = 42,9 %
2. Gruppe: 8 stark erhöhte Werte ($\geq$ o,o395 µg/ml) = 57,1 %

Tabelle 6: Liquorwerte der Schädel-Hirn-Verletzten in 2 Gruppen aufgeteilt - neuer Mittelwert und neue Standardabweichung

	n	Kriterium	$\bar{x}_t$ neu (µg/ml)	s neu
Gruppe 1	6	$x <$ o,o1 µg/ml	o,oo58	o,oo29
Gruppe 2	8	$x \geq$ o,o395 µg/ml	o,o539	o,o127
zum Vergleich:				
Normalwerte	12	-	o,o262	o,o157

Die Abbildung 13 veranschaulicht die Tabelle 6 und zeigt nochmals die Anordnung der " pathologischen Werte " ober- und unterhalb der Werte von Kontrollpatienten.

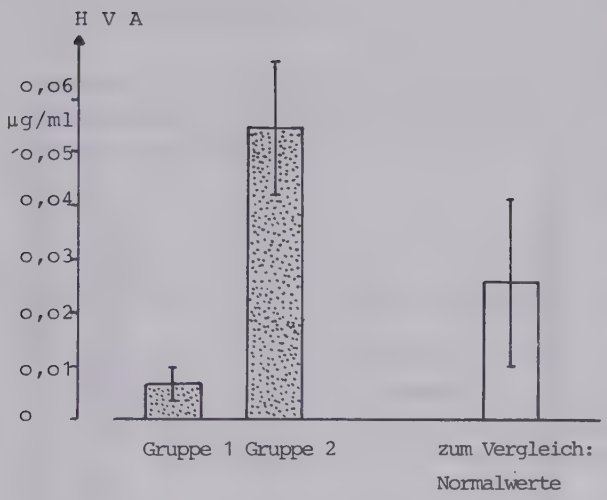


Abbildung 13: Unterteilung der Liquorwerte der Schädel-Hirn-Verletzten in Gruppe 1 und 2 nach Tabelle 6

Ordinate: $\bar{x}_t$ neu und s neu (µg/ml)

Abszisse: Gruppe 1 und 2 sowie Normalwerte zum Vergleich

5.2.5. Alter der Patienten und Steroidmedikation

Die große Streubreite der H V A - Liquorwerte der 14 Schädel-Hirn-Verletzten, wie sie aus Abbildung 11 ersichtlich ist, ließ eine Einteilung in Altersklassen nicht sinnvoll erscheinen. Es wurden deshalb Einzelwerte graphisch dargestellt.
Abbildung 14 zeigt keine Zusammenhänge zwischen Alter der Patienten und der Höhe ihrer H V A - Liquorwerte.
Ein Effekt der Therapie mit Kortikosteroiden ist nicht erkennbar.

5.2.6. Zeitspanne zwischen Trauma und Lumbalpunktion

In Abbildung 15 wurden die H V A - Liquorwerte mit der Zeitspanne, die zwischen Trauma und Punktion lag, in Beziehung gesetzt. Auch hier wurde nochmals die Kortikosteroid-Therapie mit-berücksichtigt.

Es kann keine Abhängigkeit der H V A - Liquorwerte von der Zeitspanne zwischen Trauma und Punktion und somit von der Dauer des Komas abgeleitet werden.
Auch hier ist kein Kortikosteroid-Effekt nachweisbar.

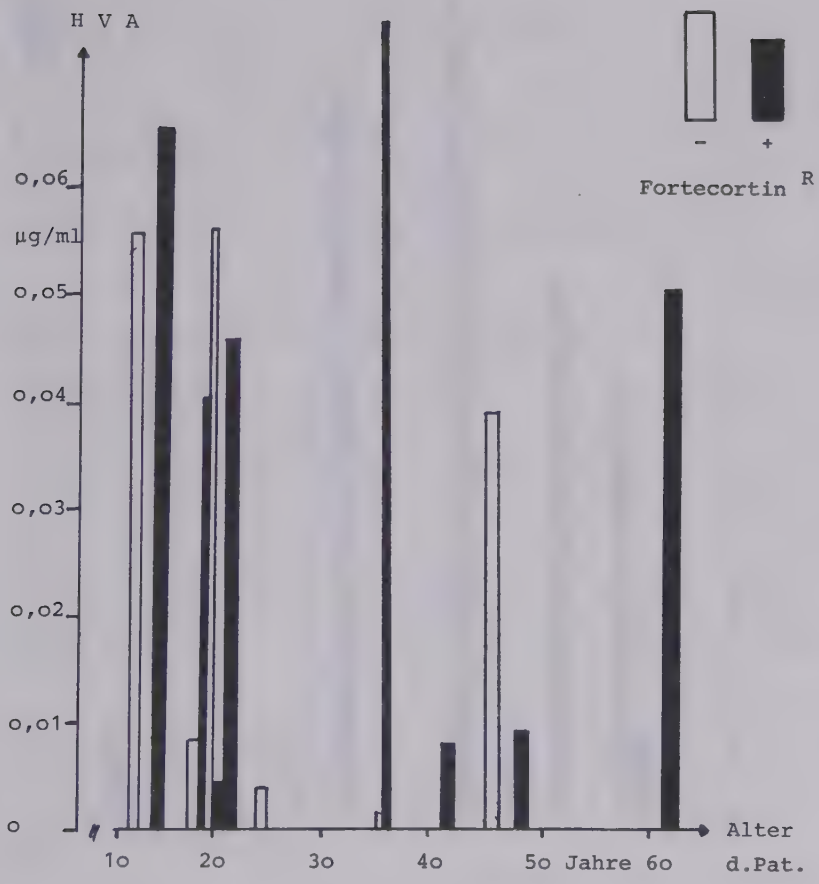


Abbildung 14: H V A - Liquorwerte der Schädel-Hirn- Verletzten in Abhängigkeit von Patientenalter und Therapie mit Kortikosteroiden

Ordinate: H V A - Liquorwert in µg / ml
Abszisse: Alter der Patienten in Jahren

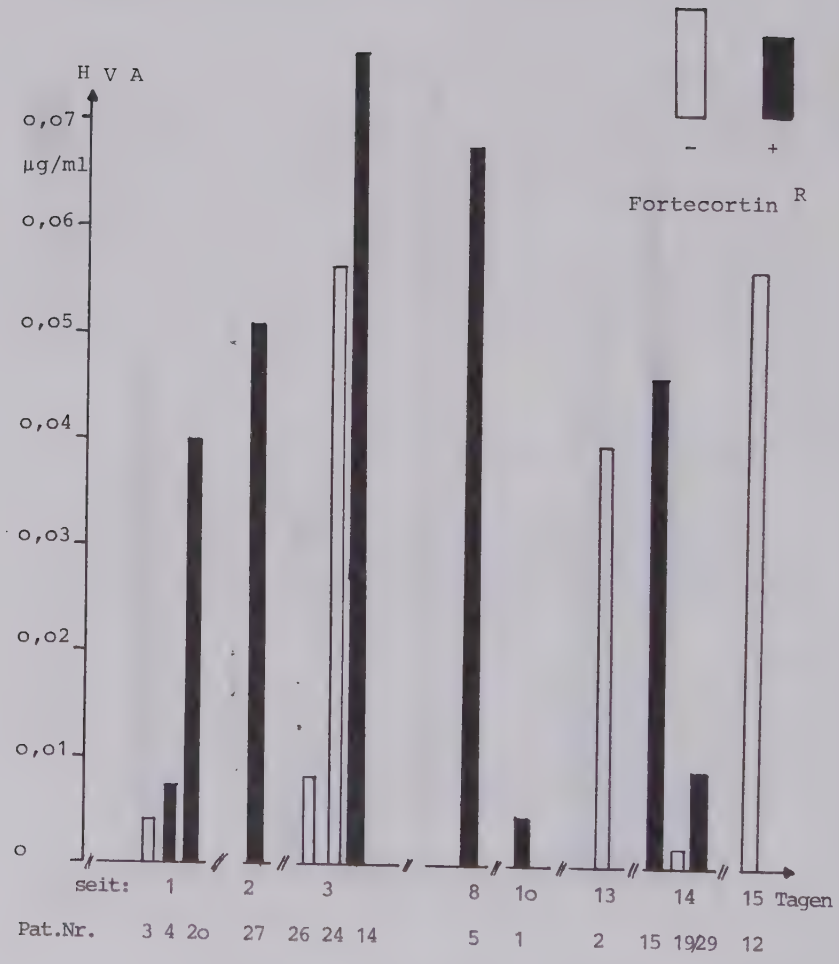


Abbildung 15: H V A - Liquorwerte der Schädel- Hirn-Verletzten
Zeitspanne zwischen Trauma und Lumbalpunktion
Abszisse: Zeitpunkt nach dem Trauma und Pat.Nr.
Ordinate: H V A - Liquorwert in µg / ml

5.2.7. Klinische Stadien

Gemäß Abschnitt 3.2. teilten wir die Schädel-Hirn-Verletzten in Stadien des klinischen Zustands ein
(siehe auch Tabelle 4).
Abbildung 16 stellt diesen Sachverhalt dar.
Von 9 Patienten des Stadiums III weisen 6 Patienten deutlich erhöhte H V A - Liquorwerte auf. 3 Werte sind erniedrigt. Bei den 5 Patienten des Stadiums II sind 3 erniedrigte sowie 2 erhöhte Werte nachweisbar.

5.2.8. Unterteilung der klinischen Stadien

Die Aufschlüsselung des Stadiums III in drei Unterformen nach Abschnitt 3.2. zeigt:
Alle 3 Patienten des schwersten Stadiums III/3 haben stark erhöhte H V A - Liquorwerte.

Im Stadium III/2 :	2 erhöhte,	1 erniedrigter Wert
Im Stadium III/1 :	1 erhöhter,	2 erniedrigte Werte
Im Stadium II :	2 erhöhte ,	3 erniedrigte Werte

Siehe hierzu Abbildung 17!

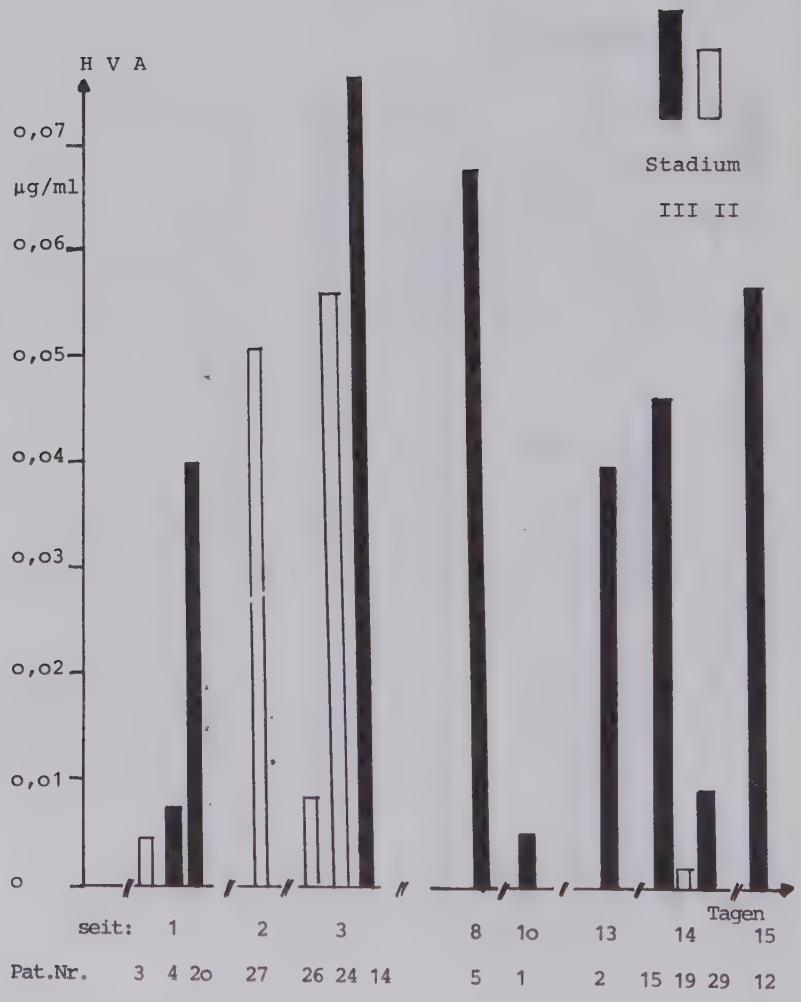


Abbildung 16: Klinische Stadieneinteilung nach Abschn.3.2.

Ordinate : H V A - Liquorwert in µg/ml

Abszisse : Zeitspanne zwischen Trauma und Lumbalpunktion

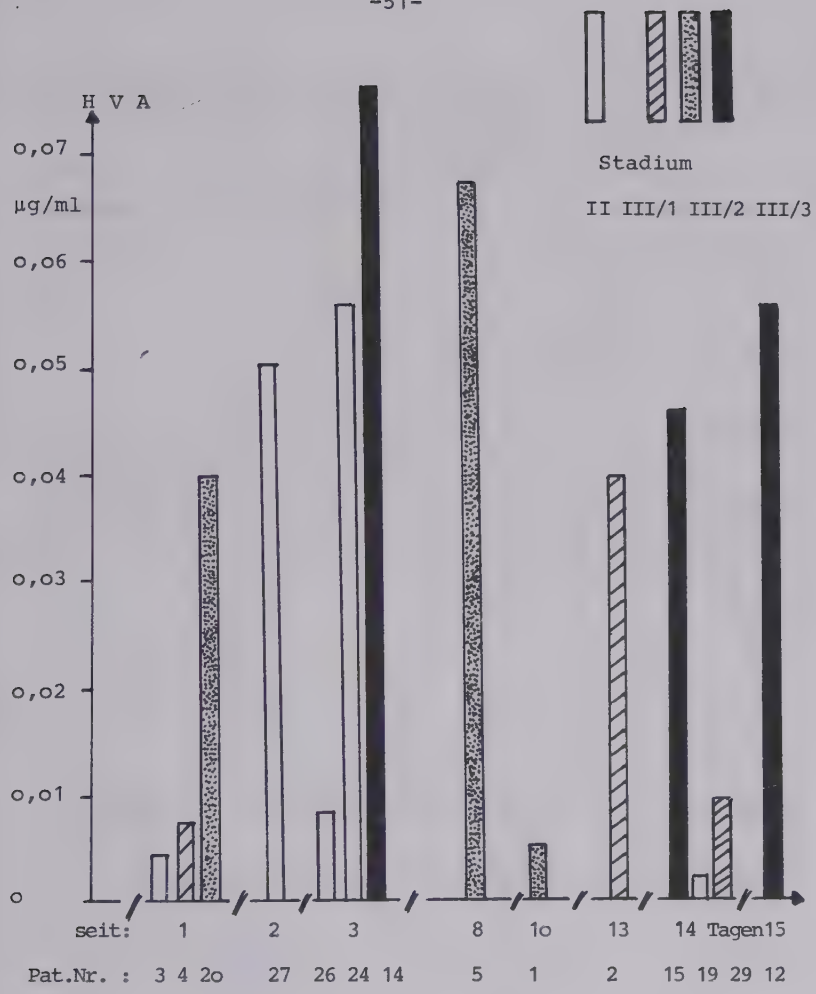


Abbildung 17: Unterteilung der klinischen Stadien II und III in II, III/1, III/2 und III/3
(siehe Legende oben rechts !)

Ordinate: H V A - Liquorwert in µg/ml
Abszisse: Zeitspanne zwischen Trauma und Lumbalpunktion

5.2.9. Liquorwerte aufgeschlüsselt in die drei Stadien III/1, III/2 und III/3

In Abbildung 17 wurden die drei Unterformen des Stadiums III dargestellt.
Die Tabellen 7 - 9 zeigen die rechnerische Verteilung der insgesamt 9 Werte.

Siehe hierzu auch Abbildung 18.

Tabelle 7: Liquorwerte von 3 Patienten des Stadiums III/1

Pat.- Nr.	Alter		H V A (µg / m l)
4	41		o,oo76
2	45		o,o395
29	48		o,oo89
	$\bar{x}$	=	o,o187
	s	=	o,o181

Tabelle 8: Liquorwerte von 3 Patienten des Stadiums III/2

Pat.- Nr.	Alter		H V A (µg / m l)
2o	19		o,o4o3
5	14		o,o657
1	2o		o,oo47
	$\bar{x}$	=	o,o369
	s	=	o,o3o6

Tabelle 9: Liquorwerte von 3 Patienten des Stadiums III/3

Pat.Nr.	Alter		H V A (µg / ml)
14	35		o,o764
15	21		o,o46o
12	19		o,o563
	$\bar{x}$	=	o,o596
	s	=	o,o161

Die Unterschiede der Tabellen 7 - 9 sind statistisch nicht signifikant.
Es bleibt eine Häufung der hohen Liquorwerte im klinisch bedrohlichsten Stadium III/3 festzustellen.

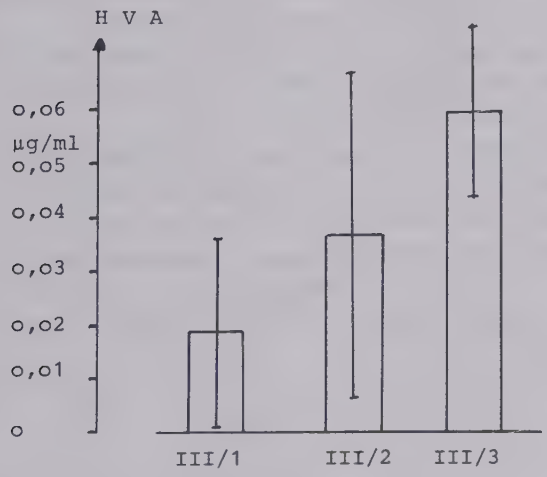


Abbildung 18: Graphik zu den Tabellen 7 - 9

Ordinate : H V A - Liquorwert in µg/ml
Abszisse : Stadien III/1, III/2, und III/3

6. Diskussion der Ergebnisse

6.1. Biosynthese des Dopamins und Abbau zu H V A

Muttersubstanz des Dopamins ist die Aminosäure Tyrosin. Sie gelangt aus dem Blut ins Gehirn und wird in dopaminergen Neuronen von einer Hydroxylase zum Dihydroxyphenylalanin (DOPA) oxidiert.
Durch Decarboxylation des DOPA entsteht Dopamin (Abbildung 19).
Das Dopamin gelangt aus den synaptischen Vesikeln, wo es gespeichert wird, in den synaptischen Spalt und an den postsynaptischen Rezeptor.
Der Abbau des Dopamins läuft auf zwei Schienen:

Einerseits entsteht durch die Wirkung der Monoaminooxidase (MAO) und der Aldehyddehydrogenase (AldDH) die Dihydroxyphenylessigsäure (DOPAC), aus welcher die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) die Homovanillinsäure (H V A) synthetisiert.
Andererseits kann durch primären Angriff der COMT zunächst 3- Methoxy-Tyramin und daraus über die MAO und AldDH ebenfalls H V A entstehen, welche dann aus dem Gehirn in die Cerebrospinalflüssigkeit abgegeben wird (Abbildung 19; ANDEN et al., 1963; KARLSON, 1980; JUNGERMANN und MÖHLER, 1980; MAIRA et al., 1975).

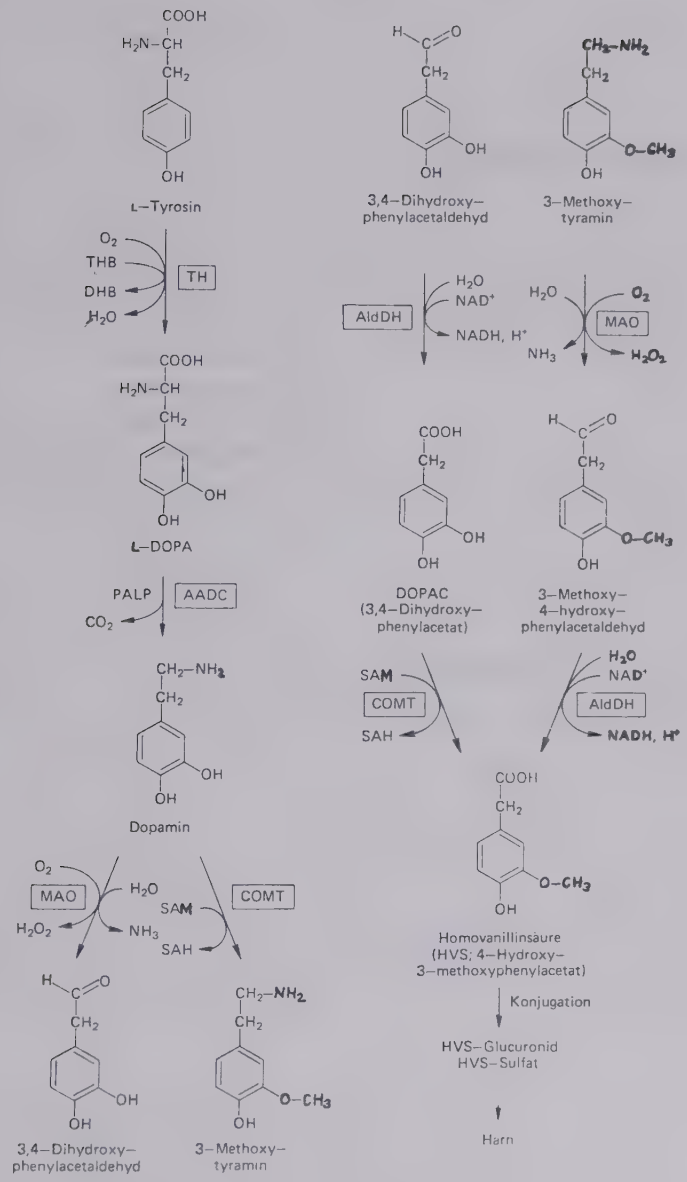


Abbildung 19: Synthese und Abbau von Dopamin

Ergänzung zu Abbildung 19

TH	=	Tyrosin- Hydroxylase
T (D) HB	=	Tetra (Di-)hydrobiopterin
L - DOPA	=	L-Dihydroxyphenylalanin
AADC	=	DOPA- Decarboxylase
PALP	=	Pyridoxalphosphat
MAO	=	Monoaminooxidase
COMT	=	Catechol-O-Methyltransferase
SAM	=	S- Adenosylmethionin
SAH	=	S- Adenosylhomocystein
AldDH	=	Aldehyddehydrogenase

(aus: K. JUNGERMANN, H. MÖHLER, Biochemie.
Springer, Berlin 198o)

6.2. Verteilungsmuster von Dopamin bzw. H V A im Gehirn

Verschiedene Teile des Gehirns enthalten ganz unterschiedliche Konzentrationen von Dopamin bzw. H V A. Die Konzentrationen von Dopamin und H V A sind jedoch immer gekoppelt, d.h. Gebiete mit hoher Dopaminkonzentration enthalten viel H V A und umgekehrt (EDVINSSON et al.,1971; BAREGGI et al., 1975), was ein weiterer Beweis dafür ist, daß H V A der Hauptmetabolit des Dopamins ist.

Dopaminreiche Hirngebiete sind:
Putamen und Nucleus caudatus (= Corpus striatum), Pallidum, Substantia nigra sowie das Crus anterius der Capsula interna.

Erheblich weniger Dopamin enthalten Thalamus, Nucleus ruber, Nucleus subthalamicus und der verbleibende Anteil der Capsula interna (HORNYKIEWICZ et al., 1968).

Zerstört man beispielsweise die Substantia nigra, so kommt es zu einem deutlichen Abfall der H V A - Konzentrationen in Striatum und Liquor (PAPESCHI und SOURKES, 197o), gefolgt von nach rostral gerichteten Degenerationen von der Substantia nigra auf das Striatum hin. Daraus leitet man die Existenz eines dopaminergen " nigrostriatalen Systems " (ANDEN et al., 1965; POIRIER und SOURKES, 1965; HORNYKIEWICZ, 1968) ab, dessen Fasern durch die innere Kapsel ziehen,und das vom Funktionieren der Dopaminsynthese und -wirkung abhängig ist.

Bei Traumen und / oder erhöhtem Hirndruck scheint dieses System außerordentlich anfällig zu sein, so daß es seine Funktion für längere Zeit einstellt oder gar nicht mehr aufnimmt (EDVINSSON, 1971; PAPESCHI und SOURKES, 197o). Der weitaus größte Teil des physiologischerweise freigesetzten Dopamins wird im Synapsengebiet zu H V A metabolisiert; diese gelangt dann in die Seitenventrikel, d.h. in den Liquor (MAIRA et al., 1975).

6.3. Literaturübersicht: " H V A im Liquor cerebrospinalis"

Die Messung der H V A in Gehirn und Liquor wurde längere Zeit ausschließlich in der Absicht durchgeführt, Informationen über das PARKINSON-Syndrom zu bekommen.

6.3.1. H V A beim PARKINSON - Syndrom

Aus vielen Arbeiten ergibt sich übereinstimmend, daß beim PARKINSON- Syndrom die H V A in Gehirn und Liquor deutlich erniedrigt ist (z.B. KORF et al., 1971; KORF und VAN PRAAG, 1971; JOHANSSON und ROOS, 1974; LAKKE et al., 1973; GOTTFRIES et al., 1971; HORNYKIEWICZ et al., 1968). Dieser H V A - Abfall wird auf eine Degeneration des oben beschriebenen dopaminergen nigrostriatalen Systems zurückgeführt.
Man findet beim PARKINSON- Syndrom tatsächlich deutliche Konzentrationsabnahmen gerade in den Gehirngebieten, in denen bei Gesunden die meiste H V A nachzuweisen ist (HORNYKIEWICZ, 1968).
Die Gabe von L-DOPA als Vorstufe des Dopamins ist ja beim PARKINSON-Syndrom therapeutisch durchaus üblich und bringt insbesondere die Akinesie zur Rückbildung (MUMENTHALER, 1979). Verabreicht man radioaktiv markiertes L-DOPA intravenös, so läßt sich ein

deutlicher Anstieg radioaktiver H V A im Liquor nachweisen (BARTHOLINI et al., 1966).

6.3.2. H V A bei anderen Erkrankungen und Syndromen

Bei diversen anderen Krankheiten und Syndromen wurden die H V A - Konzentrationen im Liquor untersucht.

Erniedrigte H V A - Werte fand man bei :

- Depression (KORF und VAN PRAAG, 1971; ASHCROFT et al., 1972; PAPESCHI und SOURKES, 197o; JOHANSSON und ROOS, 1974).
- seniler und präseniler Demenz (GOTTFRIES et al., 1971)
- Multipler Sklerose (JOHANSSON und ROOS,1974)
- Hirnstamm - Infarkten (HACHINSKI et al., 1978)
- spinalem Block, wenn unterhalb des Blockes Liquor entnommen wurde (JOHANSSON und ROOS,1974)
- Epilepsie (BERNHEIMER,1969;BAROLIN und HORNYKIEWICZ, 1967)
- Amyotropher Lateralsklerose (JOHANSSON und ROOS,1974)
- entzündlichen Affektionen des ZNS,wie Meningitis,Lues cerebrospinalis,Subarachnoidalblutung (JOHANSSON und ROOS,1974; BAROLIN und HORNYKIEWICZ, 1967)

Unterschiedliche Angaben findet man in der Literatur zum Hydrozephalus. MAIRA et al. (1975) fanden deutlich erniedrigte Spiegel , bei JOHANSSON und ROOS (1974) waren die H V A - Werte normal, und GOTTFRIES et al. (1971) berichten sogar von erhöhten Werten.
Auch weist die Chorea HUNTINGTON nach JOHANSSON und ROOS (1974) normale H V A - Werte auf.
Die Resultate von LAKKE et al. (1973) lassen dagegen auf deutlich erhöhte H V A - Werte schließen.

Erhöhte Liquorwerte von H V A beschreiben KANGASNIEMI et al.(1972) bei Migränepatienten, die während und zu verschiedenen Zeitpunkten nach dem Anfall lumbalpunktiert wurden.
Einen sehr interessanten Beitrag zur H V A - Muttersubstanz Dopamin liefert THORNER (1975):
Er untersuchte unter anderem die Wirkung des Dopamins bei der Prolactinfreisetzung.
Üblicherweise nimmt man an, daß Dopamin die Freisetzung des Prolactin-Inhibiting - Faktors(P.I.F.) aus dem Hypothalamus bewirkt. Nun gibt es nach THORNER eindeutige Hinweise dafür, daß Dopamin selbst identisch mit dem P.I.F. sein könne.

6.3.3. H V A beim Schädel - Hirn Trauma

Es mag erstaunlich sein, daß bei der Fülle des Materials über H V A und Dopamin nur sehr wenige Arbeiten einen Zusammenhang zum Schädel - Hirn- Trauma untersuchen.

BAREGGI et al. (1975) punktierten 1o Patienten im Abstand von 9 - 6o Tagen nach einem Schädel - Hirn - Trauma und fanden erniedrigte H V A - Werte im Vergleich zu Kontrollwerten, die aus dem Liquor von 12 Gesunden ermittelt wurden.
Ferner konnten diese Autoren in einigen Fällen eine Verbesserung des klinischen Zustandes der Patienten feststellen, nachdem sie L-DOPA verabreicht hatten und die H V A - Spiegel im Liquor infolgedessen angestiegen waren.

JOHANSSON und ROOS (1974) berichten von einem hirngeschädigten Patienten mit erniedrigter H V A - Liquorkonzentration.
Schließlich berichten auch EDVINSSON et al.(1971) von erniedrigten H V A - Konzentrationen - allerdings im Hirngewebe - bei an Tieren experimentell erzeugtem erhöhten intrakraniellen Druck. Jedoch wurde in dieser Arbeit die H V A - Konzentration nur 48 Stunden lang beobachtet und schien anschließend wieder anzusteigen.

6.3.4. H V A in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht

Während das Geschlecht des Patienten offenbar keinen Einfluß auf die Liquorwerte der H V A ausübt (GOTTFRIES et al., 1971),muß das Alter des Patienten unbedingt bei der Beurteilung der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Bei Neugeborenen ist der H V A - Gehalt des Liquors doppelt so hoch wie bei Erwachsenen. Vom ersten Lebensjahr an nähert er sich den Werten Erwachsener, um im späteren Lebensalter wieder anzusteigen (PRZUNTEK,198o). Die Arbeiten von GOTTFRIES et al. (1971) und JOHANSSON und ROOS (1974) belegen zumindest die Tatsache, daß die H V A im Alter beachtlich ansteigt.

So kann man eine Gruppe von etwa 18 - 54-jährigen Patienten von einer zweiten Gruppe von ca. 71 - 84-Jährigen unterscheiden.

Die H V A - Werte der zweiten, älteren Gruppe, sind dann knapp doppelt so hoch wie diejenigen der jüngeren Gruppe.

Dieses wichtige Ergebnis muß bei sämtlichen Untersuchungen über dieses Thema im Auge behalten werden.

6.4. Bemerkungen zu unseren Ergebnissen

In Anbetracht der starken Streuung der Normalwerte sowie insbesondere der Werte der Schädel- Hirn-Verletzten - letzteres war allerdings wegen der unterschiedlichen Schweregrade der Traumen zu erwarten - wurde auf eine differenziertere statistische Auswertung verzichtet. Dies wäre auch angesichts der relativ geringen Zahl der untersuchten und lumbalpunktierten Patienten nicht sinnvoll gewesen.

Die nachstehend dargelegten Gedanken können deshalb nur ein weiterführendes Mosaiksteinchen in dem sehr komplexen Gebiet der Neurotransmitterforschung sein.

Die von uns leicht modifizierte Methode der Gelfiltration mit Sephadex - Säulen nach der Erstbeschreibung von KORF (1971) mit anschließender Auswertung mit Hilfe der Fluoreszenz - Spektrophotometrie, wie sie im Abschnitt " Methodik " dargestellt ist, gewährleistet eine zuverlässige Bestimmung der drei Hauptabbauprodukte H V A, M O P E G und 5 - H I A A im Liquor cerebrospinalis.

In der folgenden Diskussion angeführte Veränderungen der Liquorwerte sollen daher wegbereitend sein und eine Orientierung für weitere Untersuchungen bieten, bei denen dann die Patienten zum Nachweis des Verhaltens der Liquorwerte nach ganz konkreten Gesichtspunkten, wie sie anschließend erarbeitet werden, ausgesucht werden müssen.

Es ist einsehbar, daß in dem begrenzten Zeitraum unserer Untersuchungen, der etwa sechs Monate betrug, die Patienten ganz unterschiedliche klinische Zustandsbilder boten, was sich dann natürlich in einer Diskrepanz ihrer Liquorwerte niederschlagen mußte.

Der Sinn weiterer Untersuchungen muß daher sein, Patienten in gleichen klinischen Stadien nach Abschnitt 3.2. zu untersuchen und ihre Werte mit den nachstehend diskutierten zu vergleichen.

Hinzu kommt, daß bisher in der Literatur nur sehr wenige brauchbare Arbeiten über unser Thema zu finden sind. Es soll daher auch versucht werden, mit Hilfe einer kritischen Übersicht über neuere und ältere Literaturstellen zu zeigen, daß die dort angegebenen Werte mit sehr viel Vorsicht und nur bedingt übernommen werden können.

Bei der Auswahl der Patienten sowie der Verwertung des Liquors müssen einige Punkte besonders beachtet werden, die erst in den letzten Jahren herausgearbeitet wurden. Sie lassen vielfach eine unkritische Übernahme älterer Ergebnisse nicht mehr zu.

6.5. Normalwerte

Wir gewannen unsere Normalwerte durch Lumbalpunktion von 12 Patienten mit Nucleus-Pulposus-Prolaps (NPP). Diese Art der Normalwertbestimmung ist auch in den meisten anderen Arbeiten zu diesem oder zu ähnlich gelagerten Themen üblich (vgl. dazu KORF et al.,1971; JOHANSSON und ROOS,1974; MAIRA et al., 1975).

Unser Mittelwert lag bei o,o262 ± o,o157 µg/H V A / ml Liquor. Das Durchschnittsalter unserer Patienten lag bei 46 Jahren.
DENCKER et al. (1966) geben als Mittel o,o2-o,o5 µg/ml an. Mit unserem Ergebnis übereinstimmende Werte findet man auch bei JOHANSSON und ROOS (1975) mit o,o28 µg/ml.

1974 veröffentlichten dieselben Autoren einen Mittelwert von o,o45 µg/ml, machten aber in diesem Zusammenhang eine bedeutsame Beobachtung:

Bei einer Gruppe von 24 " jungen Patienten " im Alter von 18 - 54 Jahren lag der H V A - Wert im Mittel bei o,o32 µg/ml, während von 2o " alten Patienten " zwischen 71 und 84 Jahren ein Mittelwert von o,o6o µg/ml ermittelt wurde. Erst die Zusammenfassung aller 44 Patienten ergab schließlich den oben angegebenen Wert o,o45 µg/ml.

Daß das Alter der Patienten eine erhebliche Rolle spielt, indem bei alten Patienten die H V A - Werte signifikant höher sind als bei jungen, wird auch in den Arbeiten von GOTTFRIES et al. (1971) und PRZUNTEK (198o) ausdrücklich betont.

Trotzdem wurde dieses Phänomen z.B. in einer Arbeit von HACHINSKI et al.(1978) offenbar nicht berücksichtigt. Hier findet man einen Normalwert von o,o38 $\pm$ o,o15 µg/ml. 16 Patienten wurden untersucht, deren Alter von 17 bis 88 Jahren (!) reichte.
Eine genauere Aufschlüsselung der einzelnen Patienten wird in dieser Arbeit nicht geliefert.
Bei drei weiteren Literaturstellen findet man folgende Angaben:

KORF	et al. (1971) :	o,o43 $\pm$	o,o13 µg/ml
BAREGGI	et al. (1975) :	o,o47 $\pm$	o,oo9 µg/ml
MAIRA	et al. (1975) :	o,o46 $\pm$	o,oo5 µg/ml

PRZUNTEK (198o) gibt einen Normalwert von o,o44 $\pm$ o,o24 µg H V A / ml Liquor an, stützt sich dabei allerdings auf eine Arbeit von ROOS aus dem Jahr 197o.

In den erwähnten vier Arbeiten wurde keine Altersverteilung der Patienten angegeben. Es kann aber nicht ausgeschlossen werden, daß diese Ergebnisse durch hohe Werte alter Patienten nach oben verschoben wurden.
BAREGGI et al. (1975) und MAIRA et al. (1975) weisen lediglich darauf hin, daß ihre Patienten wegen Ischias- oder Bandscheibenbeschwerden in die Klinik eingeliefert wurden.
Sie wurden zur Myelographie lumbalpunktiert.
Die Tatsache, daß das Bandscheibenleiden eine Erkrankung vorwiegend älteren Lebensalters ist, bekräftigt die Möglichkeit einer Verfälschung der obigen Werte.

Schon ab 5o Jahren läßt sich nach GOTTFRIES et al. (1971) ein Anstieg der H V A im Liquor nachweisen. In der vorliegenden Arbeit waren die Patienten - wenn man von Patient Nr. 3o (2o Jahre alt) absieht - zwischen 39 und 59 Jahre alt.
Ein Anstieg der H V A ist in diesem Zeitraum nicht nachweisbar. Da die Patienten nicht über 6o Jahre alt waren, konnte der Anstieg der H V A im höheren Lebensalter nicht untersucht und die Aussagen von GOTTFRIES et al. (1971), JOHANSSON und ROOS (1975) und PRZUNTEK (198o) weder bestätigt noch widerlegt werden.

Andererseits haben wir Grund zu der Annahme, daß sich wohl ein höherer Mittelwert ergeben hätte, wenn noch einige Patienten höheren Alters hätten punktiert werden können.

Zwei weitere Arbeiten bringen schließlich noch höhere H V A - Werte:

ANDEN, ROOS und WERDINIUS (1963) : o,1oo-o,75 µg/ml
sowie
BAROLIN und HORNYKIEWICZ (1967) : o,o71 µg/ml.

Diese beiden Werte werden in der Arbeit von JOHANSSON und ROOS (1975) ausdrücklich als falsch bezeichnet:

Im ersten Fall wurde der Normalwert aus einer Gesamt-Liquormenge von 5o ml ermittelt. Die Einzelfraktionen verschiedener Patienten mischte man einfach zusammen und bestimmte eine Probe aus dem Sammelgefäß.

BAROLIN und HORNYKIEWICZ (1967) stützen sich in ihrer Arbeit auf Untersuchungen von BERNHEIMER et al. (1966), die den Liquor durch Suboccipitalpunktion gewannen.
Der dort gefundene Normalwert muß also ebenfalls in Frage gestellt werden.

Neben dem Alter der Patienten sind weitere interessante Gesichtspunkte zu berücksichtigen, die JOHANSSON und ROOS (1975) herausfanden:
Der Transmittergehalt von Liquor aus den Ventrikeln, den basalen Zisternen sowie dem lumbalen Subarachnoidalraum ist sehr unterschiedlich. Nach übereinstimmenden Literaturangaben kann man davon ausgehen, daß zwischen dem Liquor aus den Ventrikeln und demjenigen aus den basalen Zisternen ein Gradient von etwa 2-3 : 1 besteht. Andererseits existiert zwischen Ventrikeln und dem lumbalen Subarachnoidalraum ein Gradient von 1o : 1 (siehe bei PRZUNTEK, 198o).
Beim sukzessiven Ablassen des Liquors aus dem lumbalen Subarachnoidalraum und getrenntem Auffangen und Bestimmen findet sich eine bedeutsame Zunahme der Liquorwerte, bis schließlich dem Ventrikelliquor vergleichbare Konzentrationen erreicht werden.

Es versteht sich von selbst, daß in Anbetracht dieser Verhältnisse die Menge des gewonnenen und verwerteten Liquors eine erhebliche Rolle spielt.
Bei einer größeren Entnahmemenge wird nach JOHANSSON und ROOS (1975) Liquor aus den Hirnventrikeln und den Zisternen nach lumbal nachfließen und die Werte nach oben verschieben.
Leider konnten in der oben angeführten Literatur in keinem einzigen Fall nähere Einzelheiten über die Menge des abpunktierten und dann verwendeten Liquors entdeckt werden.

Da die H V A fast ausschließlich aus dem Gehirn stammt und unter physiologischen Bedingungen mit der Liquorströmung in den lumbalen Subarachnoidalraum gelangt, muß bei einem Block der Liquorströmung von kranial nach kaudal im lumbalen Liquor eine H V A - Konzentrationsabnahme vorzufinden sein. Diesist tatsächlich der Fall. Beim totálen Block fanden JOHANSSON und ROOS (1974 und 1975) lumbale H V A - Werte unter o,o1o µg/ml. Patienten mit einer entsprechend lokalisierten Diskushernie bzw. Tumoren des Rückenmarks oder seiner Häute, aber auch mit anderen Prozessen, die einen partiellen oder totalen Block der kraniokaudalen Liquorströmung bis nach lumbal nach sich ziehen, dürfen somit bei der Normalwertgewinnung nicht berücksichtigt werden.

Weitere Probleme der Transmitterbestimmung faßt PRZUNTEK (198o) zusammen:

- Der Gehalt des Liquors an Transmittern wird durch die Sekretions- und Rückresorptionsrate des Liquors bestimmt. Sie ändern sich mit dem Alter und bei verändertem Hirndruck. D.h., der Transmittergehalt im Liquor spiegelt nicht immer konsequent den Hirn-Transmitter-Metabolismus wieder.

- Ein Teil der Metaboliten wird nicht in den Liquor sezerniert, sondern fließt sofort in die Blutbahn ab.

Zusammenfassend sind also bei der Transmitterbestimmung aus dem lumbalen Liquor folgende Schwierigkeiten zu bedenken:

1. Das Alter des Patienten muß unbedingt berücksichtigt werden. Mit zunehmendem Alter ergeben sich deutlich erhöhte Werte.

2. Der Liquor muß durch Lumbalpunktion gewonnen werden. Dabei darf die Liquorströmung von kranial nach kaudal nicht durch Tumoren, schwere Diskushernien oder vergleichbare Prozesse hochgradig behindert oder gar verlegt werden.

3. Die Menge des abpunktierten Liquors sollte pro Fraktion zwischen 2 und 1o ml liegen.

4. Bei sukzessivem Ablassen des Liquors müssen die Einzelfraktionen getrennt aufgefangen und bestimmt werden.

5. Liquor aus der ersten Fraktion enthält weniger H V A als Liquor, welcher in späteren Fraktionen aufgefangen wird. Die H V A - Konzentration nimmt konsequent zu, je mehr Liquor man abläßt.

In der vorliegenden Arbeit wurden immer die ersten 4 ml Liquor, die bei der Lumbalpunktion abtropften, verwendet. Ob diese Menge bereits ausreicht, um eine Aussage über den Transmittermetabolismus im Gehirn machen zu können, erscheint sehr fragwürdig.

Es wäre zu untersuchen, inwieweit größere Liquormengen bzw. eine Fraktion, die erst nach dem Ablassen eines gewissen Quantums aufgefangen wird, andere Ergebnisse bringen.
Zu Vergleichszwecken müßte dann eine Einigung erzielt werden, welche Liquormenge verwertet wird und zu welchem Zeitpunkt der Lumbalpunktion der zu analysierende Liquor aufgefangen werden soll.
Auf diese Weise müßte dann - unter Einbeziehung des Altersfaktors-der Widerspruch zwischen den Normalwerten von o,o26 - o,o32 µg/ml einerseits und o,o38 - o,o47 µg/ml andererseits auflösbar sein.

6.6. Liquorwerte der Schädel - Hirn - Verletzten

Zu diesem Thema waren in der Literatur nur zwei brauchbare Arbeiten auffindbar.
BAREGGI et al. (1975) stellten im chronischen Stadium eines Schädel-Hirn-Traumas erniedrigte H V A - Liquorwerte fest.
Auch im Übergangsstadium von akuter zu chronischer Phase des Traumas wurden überwiegend erniedrigte H V A - Werte im Liquor registriert, die nur etwa 5o % vergleichbarer Normalwerte ausmachten.
EDVINSSON et al. (1971) erzeugten bei Kaninchen ein Schädel-Hirn-Trauma und nachfolgend ein Hirnödem, indem sie ihnen eine präparierte Kanüle ins Gehirn einbrachten. Auch in dieser Arbeit wurde ein H V A - Abfall registriert. Es fällt zunächst sehr schwer, unsere Werte zu diesen beiden Ergebnissen in Beziehung zu bringen.

Auffallend ist bei unseren Werten die starke Polarisierung, d.h. von 14 Werten liegen 6 unter o,o1 µg/ml und 8 über o,o39o µg/ml, während die Normalwerte unserer N P P - Patienten einen Mittelwert von o,o262 µg/ml ergaben. Wenn man den Mittelwert der 14 pathologischen Fälle von o,o329 ± o,o262 µg/ml mit dem obigen Mittelwert vergleicht, so sieht man außer einer leichten Erhöhung keine Auffälligkeiten. Es schien uns deshalb angebracht, unsere pathologischen Werte gemäß Tabelle 6 aufzuteilen.
Die hierzu gehörige Abbildung 13 zeigt dann ganz deutlich die beiden unterschiedlichen Gruppen.

Der einleuchtendste Grund für die zweigipflige Verteilung der Werte unserer Schädel- Hirn- Patienten liegt in der Vermutung, daß hier zwei völlig verschiedene Schädigungsmechanismen repräsentiert sein könnten.
Unsere Ergebnisse legen die Vermutung nahe, daß ein Schädigungsmechanismus das dopaminerge Systen unmittelbar betraf und so schwer in Mitleidenschaft zog, daß dieses seine Funktion praktisch einstellte.
Der zweite Mechanismus dagegen verschonte das dopaminerge System, ja er veranlaßte es sogar zu vermehrter Aktivität.
Ein Beweis für diese Hypothese kann allerdings nicht erbracht werden. Insbesondere kann man das klinische Stadium unserer Patienten nicht mit ihren Liquorwerten zur Deckung bringen.
Andererseits zeigen die Abbildungen 16 und 17, daß hohe Liquorwerte in klinisch schweren und bedrohlichen Stadien vorkommen. Von 9 Patienten im Stadium III wiesen immerhin 6 deutliche H V A - Erhöhungen auf.

Im schwersten Stadium III/3 waren nur erhöhte H V A - Werte nachweisbar. Aber auch im Stadium II gab es bei zwei Patienten mit einer Hirnkontusion erhöhte Werte.
Diese Verhältnisse sind auch in den Tabellen 7 - 9 bzw. den Abbildungen 16 bis 18 dokumentiert.

Ein positiver oder negativer Effekt der Therapie mit Kortikosteroiden auf die Höhe der H V A - Werte war nicht nachweisbar (siehe dazu Abbildung 14).
Infolge der Heterogenität der Traumen war eine Auswirkung des Patientenalters auf die Höhe der Werte nicht erkennbar (Abbildung 14). Untersucht man die H V A - Werte in Bezug auf die Zeitspanne zwischen Trauma und Liquorpunktion, sieht man in unserem Patientengut eine völlig unregelmäßige Verteilung.
Man findet hohe und niedrige H V A - Werte nach einem Tag wie nach drei, zehn oder 14 Tagen (Abbildung 15).

Auch BAREGGI et al. (1975) konnten keinen Zusammenhang zur Dauer des Komas erkennen. Ein Steroideffekt im Zusammenhang mit dem Alter des Patienten ist dort ebenfalls nicht ersichtlich.
14 Tage nach dem Trauma findet man beispielsweise in Abbildung 15 einen sehr hohen (Nr. 15) wie auch einen sehr niedrigen Wert (Nr.29) unter Steroidtherapie, aber auch ohne Steroide gab es nach 14 Tagen einen niedrigen Wert (Nr. 19).

Daß tatsächlich zwei Schädigungsmechanismen existieren, möchten wir deshalb aber nicht ausschließen.
PAPESCHI et al. (197o) operierten vier Katzen und vier Affen stereotaktisch. Führte diese Operation zu einer bilateralen Zerstörung des nigrostriatalen Systems oder infolge einer Schädigung der Substantia nigra zu dessen Degeneration, so waren im Liquor stark erniedrigte H V A - Werte nachweisbar.
Wurde dieses System nun aber nur auf einer Seite geschädigt, so fiel nur auf dieser Seite die H V A - Konzentration ab, während auf der kontralateralen Seite die H V A - Konzentration zwar etwas geringer war als bei gesunden Tieren, die Dopaminkonzentration aber massiv erhöht war !

Daraus ergab sich für PAPESCHI et al. (197o) die Schlußfolgerung, daß nicht das Trauma an sich (Schädeltrepanation, Einführen der Sonde) die Ursache des H V A - Abfalls sein konnte, sondern einzig und allein die direkte Schädigung des nigrostriatalen Systems.

HEDEMAN et al. (1974) setzten bei 29 Hunden in Höhe von Th 1o Rückenmarkläsionen . Später untersuchten sie das Rückenmark und fanden in Höhe der Läsion, aber auch 1 cm oberhalb davon, erhebliche Zunahmen der Dopaminkonzentrationen. Sie konnten sich diesen posttraumatischen Dopaminanstieg nur so erklären, daß im Rückenmark dopaminerge Neurone in kraniokaudaler Richtung verlaufen müßten, bei deren Schädigung der Dopamintransport behindert ist und sich das Dopamin oberhalb der Schädigungsstelle aufstaute.

Wenn das Dopamin daraufhin lokal abgebaut wird und die resultierende H V A im Liquor erscheint, kann das hohe lumbale H V A - Liquorkonzentrationen erklären.

JOHANSSON und ROOS (1974) lehnen jedoch die Existenz von dopaminergen Neuronen im Verlauf des Rückenmarkes kategorisch ab.

Ein zweiter Erklärungsversuch zielt dahin, daß im Rahmen der allgemeinen Stimulation des katecholaminergen Systems bei einem Schädel- Hirn- Trauma -- das Schädel - Hirn - Trauma führt ja zu einer viel massiveren Steigerung der Katecholaminausschüttung als jedes andere Trauma (HAIDER et al., 1975) -- auch das dopaminerge System überstimuliert werden könnte, falls es noch funktionstüchtig und nicht durch das Trauma direkt betroffen ist (HEDEMAN et al., (1974)).
Eine solche Stimulation kann eine erhöhte Dopamin-Produktion, eine erhöhte Umwandlung von Dopamin zu H V A und dann einen erhöhten H V A - Spiegel im Liquor nach sich ziehen.
Hier könnte der Schlüssel zur Erklärung unserer erhöhten H V A - Liquorwerte liegen. Im Rahmen einer lokalisierten Schädigung des ZNS kann ein dritter Erklärungsversuch gemacht werden:

ASHCROFT et al. (1968) und JOHANSSON und ROOS (1975) postulieren das Vorhandensein eines aktiven Transport-mechanismus im Gebiet des vierten Ventrikels, der für den Abtransport von H V A und 5 - H I A A aus dem Ventrikel- in den Subarachnoidalraum verantwortlich sein soll.

Bei einer Schädigung dieses Mechanismus durch ein Trauma könnte dann der Transport von H V A (und 5 - H I A A) gelähmt -oder aber pathologisch gesteigert - werden. Als Ausdruck dieser Schädigung müßten dann im Liquor erniedrigte oder erhöhte Werte dieser beiden Abbauprodukte vorliegen.

Zur ergänzenden Therapie des Schädel- Hirn-Traumas weisen BAREGGI et al. (1975) auf eigene Untersuchungen hin, bei denen eine Gabe von L - DOPA in einigen Fällen zu einer deutlichen Besserung der Bewußtseinslage führte.

In anderen Fällen hatte eine solche Therapie keinen Effekt, obwohl anschließend die H V A - Liquorwerte angestiegen waren, während bei einer dritten Patientengruppe die Therapie wegen Unverträglichkeitsreaktionen und exzessiven Blutdruckkrisen abgebrochen werden mußte.

PRZUNTEK (1980) weist darauf hin, daß bei Schädel - Hirn - Traumatikern die Gabe von Anticholinergica intravenös oder intrathekal ebenfalls zu einer signifikanten Bewußtseinsaufhellung führen kann.

7. Zusammenfassung

Von insgesamt 3o Patienten wurde durch eine Lumbalpunktion Liquor entnommen.
Mit Hilfe der Gelfiltration mit Sephadex - Säulen konnten wir die drei Hauptabbauprodukte der Neurotransmitter Dopamin, Serotonin und Noradrenalin, nämlich H V A, 5 - H I A A und M O P E G, aus dem Liquor eluieren und spektrophotofluorimetrisch bestimmen.
Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit der Bestimmung des Dopamin - Hauptmetaboliten Homovanillinsäure (H V A).

Von 12 Patienten mit Nucleus - Pulposus - Prolaps (NPP) wurde ein durchschnittlicher Normalwert ermittelt. Er betrug o,o262 $\pm$ o,o157 µg H V A / ml Liquor.
Aus der Liquorbestimmung von 14 Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden eines Schädel - Hirn - Traumas ergab sich der Mittelwert o,o329 $\pm$ o,o262 µg H V A / ml Liquor.
Diese 14 Liquorwerte wiesen eine deutliche Inhomogenität auf, was dazu führte, daß wir sie in zwei Gruppen aufteilten. Die erste Gruppe umfaßte 6 Werte unter o,o1 µg/ml. Deren Mittelwert betrug o,o58 $\pm$ o,o29 µg/ml.
In die zweite Gruppe wurden die restlichen 8 Liquorwerte aufgenommen. Sie lagen alle über o,o39o µg/ml. Der Mittelwert betrug hier o,o539 $\pm$ o,o127 µg/ml.
Diese auffällige Gruppierung deuten wir als Ausdruck zweier völlig unterschiedlicher Schädigungsmechanismen im Rahmen eines Schädel- Hirn - Traumas.

Die niedrigen Liquorwerte sind somit Ausdruck einer weitgehenden Ausschaltung oder Zerstörung des dopaminergen Systems.
Die Gruppe der erhöhten Werte repräsentiert demgegenüber eine übermäßige Stimulation des dopaminergen Systems im Sinne einer traumatischen Reizung.
Bei der Zuordnung der gefundenen Werte zu Stadien klinischer Schweregrade fiel auf, daß sechs von neun Patienten des schwereren Stadiums III deutlich erhöhte H V A - Liquorwerte aufwiesen.

Aber auch im leichteren Stadium II hatten zwei von fünf Patienten erhöhte H V A - Werte.
Zusammenhänge zum Alter der Patienten, zur Therapie mit Kortikosteroiden sowie zur Dauer des Komas waren aus unseren Werten nicht nachweisbar.

Außer einer detaillierten Beschreibung der Gelfiltrationstechnik und der Auswertung und Berechnung der gefundenen Fluoreszenzspektren geht die vorliegende Dissertation auf andere Arbeiten zum Thema Schädel- Hirn - Trauma und Bestimmung von Neurotransmittern ein.
Insbesondere zur Transmitterbestimmung werden wichtige Erkenntnisse der letzten Jahre hervorgehoben, die zur Klärung strittiger Fragen beitragen können.

8. Verzeichnus der Abkürzungen

H V A	Homovanillinsäure
M O P E G	3-Methoxy-4-Hydroxy-Phenylglykol
5 - H I A A	5-Hydroxyindol-Essigsäure
N P P	Nucleus-Pulposus-Prolaps
$K_3[Fe(CN)_6]$	Kalium-Ferricyanid
NH_4OH	Ammonium-Hydroxyd
D O P A	Dihydroxyphenylalanin
M A O	Monoaminooxidase
C O M T	Catechol-o- Methyltransferase
Ald DH	Aldehyddehydrogenase
D O P A C	Dihydroxyphenyl-Essigsäure
Z N S	Zentralnervensystem
P.I.F.	Prolactin-inhibiting-Faktor
A T P	Adenosin - Triphosphat
N A D P	Nicotinamid-adenin-dinucleotid

9. Literaturverzeichnis

1. ANDEN, N.-E., A. DAHLSTRÖM, K. FUXE, K. LARSSON:
Further evidence for the presence of nigro-neostriatal dopamine neurons in the rat.
Amer. J. Anat. 116 (1965) 329 - 333

2. ANDEN, N.-E., B.-E. ROOS, B. WERDINIUS:
On the occurrence of homovanillic acid in brain and cerebrospinal fluid and its determination by a fluorimetric method.
Life Sci. 7 (1963) 448 - 458

3. ASHCROFT, G.W., D. ECCLESTON, L.G. MURRAY, A.I.M. GLEN, T.B.B. CRAWFORD, I.A. PULLAR, P.J. SHIELDS, D.S. WALTER, I.M. BLACKBURN:
Modified amine hypothesis for the aetiology of affective illness.
Lancet 1972 / II, 573 - 577

4. ASHCROFT, G.W., R.C. DOW, A.T.B. MOIR:
The active transport of 5-hydroxyindol-3-ylacetic acid and 3-methoxy-4-hydroxyphenylacetic acid from a recirculatory perfusion system of the cerebral ventricles of the unanaesthetized dog.
J.Physiol. (London) 199 (1968) 397 - 425

5. AXELROD, J.:
Catecholamine neurotransmitters, psychoactive drugs, and biological clocks.
J. Neurosurg. 55 (1981) 669 - 677

6. BAREGGI, S.R., M. PORTA, A. SELENATI, B.M. ASSAEL, G. CALDERINI, M. COLLICE, M. ROSSANDA, P.L. MORSELLI: Homovanillic acid and 5- hydroxy- indole-acetic acid in the CSF of patients after a severe head injury. Eur.Neurol. 13 (1975) 528 - 544

7. BAROLIN, G.S., O. HORNYKIEWICZ: Zur diagnostischen Wertigkeit der Homovanillinsäure im Liquor cerebrospinalis. Wien. klin. Wschr. 79 (1967) 815 - 818

8. BECKMAN, D.L., S.G. IAMS: Circulating catecholamines in cats before and after lethal head injury. Proc.Soc.exp.Biol.Med. 16o (1979) 2oo - 2o2

9. BARTHOLINI, G., A. PLETSCHER, R. TISSOT: On the origin of homovanillic acid in the cerebrospinal fluid. Experientia 22 (1966) 6o9 - 61o

1o. BERNHEIMER, H., W. BIRKMAYER, O. HORNYKIEWICZ: Homovanillinsäure im Liquor cerebrospinalis: Untersuchungen beim PARKINSON - Syndrom und anderen Erkrankungen des ZNS. Wien.klin.Wschr. 78 (1966) 417 - 419

11. BORNSTEIN, M.B.: Presence and action of acetylcholine in experimental brain trauma. J. Neurophysiol. 9 (1946) 349 - 366

12. CORRODI,H., B. WERDINIUS:
Oxidative conversion of homovanillic acid to a fluorescent compound.
Acta chem. scand. 19 (1965) 1854 - 1858

13. CUSHING, H.:
Concernig a definite regulatory mechanism of the vasomotor center which controls blood pressure during cerebral compression.
Bull.Johns Hopkins Hosp. 12 (19o1) 29o

14. CURZON, G., E.J. GUMBERT, D.M. SHARPE:
Amine metabolites in the lumbar cerebrospinal fluid of humans with restricted flow of cerebrospinal fluid.
Nature 231 (1971) 189 - 191

15. DENCKER, S.J., U. MALM, B.E. ROOS, B. WERDINIUS :
Acid monoamine metabolites of cerebrospinal fluid in mental depression and mania.
J. Neurochem. 13 (1966) 1545 - 1548

16. EDVINSSON, L., Ch. OWMAN, E. ROSENGREN, K.A. WEST:
Brain concentrations of dopamine, noradrenaline, 5-hydroxytryptamine, and homovanillic acid during intracranial hypertension following traumatic brain injury in rabbit.
Acta neurol. scand. 47 (1971) 458 - 463

17. GOTTFRIES, C.G.,I. GOTTFRIES, B. JOHANSSON, R. OLSSON, T. PERSSON, B.-E. ROOS, R. SJOSTRÖM:
Acid monoamine metabolites in human cerebrospinal fluid and their relations to age and sex.
Neuropharmacology 1o (1971) 665 - 672

18. HACHINSKI, V., M. SHIBUYA, J.W. NORRIS, O.HORNYKIEWICZ:
Cerebrospinal fluid homovanillic acid in cerebral infarction.
J.neur.transm. Suppl. 14 (1978) 45 - 5o

19. HAIDER, W., H. BENZER, G. KRYSTOF, F. LACKNER, O. MAYRHOFER, K. STEINBEREITHNER, K. IRSIGLER, A.KORN, W. SCHLICK, H. BINDER, F. GERSTENBRAND:
Urinary catecholamine excretion and thyroid hormone blood level in the course of severe acute brain damage.
Eur. J. Int. Care Med. 1 (1975) 123 - 155

2o. HAIDER, W., F. LACKNER, W. SCHLICK, F. GERSTENBRAND, K. IRSIGLER, A. KORN, G. KRYSTOF, O. MAYRHOFER:
Metabolic changes in the course of severe acute brain damage.
Eur. J. Int. Care Med. 1 (1975) 19 - 26

21. HEDEMANN, L.S., M.K. SHELLENBERGER, J.H. GORDON:
Studies in experimental spinal cord trauma - Part 1 : Alterations in catecholamine levels.
J. Neurosurg. 4o (1974) 37 - 43

22. HORNYKIEWICZ, O.,H.- J. LISCH, A. SPRINGER:
Homovanillic acid in different regions of the human brain:
Attempt at localizing central dopamine fibres.
Brain Res. 11 (1968) 662 - 671

23. HÖRTNAGL, H., A.F. HAMMERLE, J.M. HACKL, T. BRÜCKE, E. RUMPL, H. HÖRTNAGL:
The activity of the sympathetic nervous system following severe head injury.
Intens. Care Med. 6 (198o) 169 - 177

24. HOYER, S., K. OESTERREICH:
Hirndurchblutung und Hirnstoffwechsel im Verlauf substantieller traumatischer Hirnschädigungen.
Nervenarzt 42 (1971) 18o - 185

25. JOHANSSON, B., B.-E. ROOS:
5-hydroxyindoleacetic acid and homovanillic acid in cerebrospinal fluid of patients with neurological diseases.
Europ. Neurol. 11 (1974) 37 - 45

26. JOHANSSON, B., B.-E. ROOS:
Concentrations of monoamine metabolites in human lumbar and cisternal cerebrospinal fluid.
Acta neurol. scand. 52 (1975) 137 - 144

27. JUNGERMANN, K., H. MÖHLER :
Biochemie, S. 688. Springer,Berlin 198o

28. KANGASNIEMI, P., V. SONNINEN, U.K. RINNE:
Excretion of free and conjugated 5-HIAA and VMA in urine and concentration of 5-HIAA and HVA in CSF during migraine attacks and free intervals.
Headache 12 (1972) 62 - 65

29. KARLSON, P.:
Kurzes Lehrbuch der Biochemie, 1o Aufl., S. 15o, 325.
Thieme, Stuttgart 1977

3o. KRETSCHMER, H., R. GUSTORF:
Computertomographische Befunde bei Hirnkontusionen.
Neurochirurgia 24 (1981) 123 - 127

31. KRETSCHMER, H.:
Therapeutische Leitlinien für die Akutphase gedeckter Schädel - Hirn - Verletzungen.
Unfallheilkunde 85 (1982) 185 - 191

32. KRETSCHMER, H.:
Verlaufsdynamik und Frühprognose traumatischer intrakranieller Blutungen.
I. Epidurale Hämatome.
Akt. Traumatol. 11 (1981) 17 - 23

33. KRETSCHMER, H.:
Verlaufsdynamik und Frühprognose traumatischer intrakranieller Blutungen.
II. Subdurale Hämatome.
Akt. Traumatol. 11 (1981) 43 - 51

34. KRETSCHMER, H.:
Verlaufsdynamik und Frühprognose traumatischer intrakranieller Blutungen.
III. Intrazerebrale Hämatome.
Akt.Traumatol. 11 (1981) 87 - 92

35. KRETSCHMER, H.:
Akutbehandlung schwerer Schädel-Hirn-Verletzungen.
Scripta medica Merck 16 (1981)

36. KRETSCHMER, H.:
Neurotraumatologie.
Thieme, Stuttgart 1978

37. KORF, J., S. OTTEMA, I. VAN DER VEEN:
Fluorometric determination of homovanillic acid in biological material after isolation on Sephadex G-1o.
Anal. Bioch. 4o (1971) 187 - 191

38. KORF, J., H.M. VAN PRAAG, J.B. SEBENS:
Effect of intravenously administered probenecid in humans on the levels of 5-hydroxyindoleacetic acid, homovanillic acid and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in cerebrospinal fluid.
Biochem. Pharmacology 2o (1971) 659 - 668

39. KORF, J., H.M. VAN PRAAG:
Amine metabolism in the human brain;Further evaluation of the probenecid test.
Brain Res., 35 (1971) 221 - 23o

4o. LAKKE, J.P.W.F., J. KORF, H.M. VAN PRAAG, J.M. MINDERHOUD, T. SCHUT:
Clinical significance of probenecid test.
Lancet 1973 / I, 614 - 615

41. FROWEIN, R.A., K.E. RICHARD:
Schädel-Hirn- Verletzungen.
In: LINDENSCHMIDT, Th. - O. :
Pathophysiologische Grundlagen der Chirurgie,
2. Aufl.,S. 73o - 741.
Thieme, Stuttgart 1975

42. MAIRA, G., S.R. BAREGGI, C. DI ROCCO, G. CALDERINI, P.L. MORSELLI:
Monoamine acid metabolites and cerebrospinal fluid dynamics in normal pressure hydrocephalus: preliminary results.
J. Neurol., Neurosurg., Psychiat. 38 (1975) 123-128

43. MEYER, J.S., A. KONDO, F. NOMURA, K.SAKAMOTO, T. TERAURA:
Cerebral hemodynamics and metabolism following experimental head injury.
J. Neurosurg. 32 (197o) 3o4- 319

44. MUMENTHALER, M.:
Neurologie, 6. Aufl.
Thieme, Stuttgart 1979

45. PAPESCHI, R., T.L. SOURKES, L.J. POIRIER, R. BOUCHER:
On the intracerebral origin of homovanillic acid of the cerebrospinal fluid of experimental animals.
Brain Res. 28 (1971) 527 - 533

46. POIRIER, L.J.,T.L. SOURKES:
Influence of the substantia nigra on the catecholamine content of the striatum.
Brain 88 (1965) 181 - 192

47. PRZUNTEK, H.:
Neurotransmitter.
In: DOMMASCH, D., H.G. MERTENS:
Cerebrospinalflüssigkeit - CSF, S. 121 - 123.
Thieme, Stuttgart 198o

48. ROTH, M.:
Fluorimetry.
In: CURTIUS, H.C., M. ROTH:
Clinical Biochemistry - Principles and methods -Vol.I.,
S. 244 - 254. De Gruyter, Berlin 1974

49. SACHS, E.:
Acetylcholine and serotonin in the spinal fluid.
J. Neurosurg. 14 (1957) 22 - 27

5o. SCHEID, W.:
Lehrbuch der Neurologie, 4. Aufl., S. 428 - 464.
Thieme, Stuttgart 198o

51. SELLIER, K., F. UNTERHARNSCHEIDT:
Mechanik und Pathomorphologie der Hirnschäden nach
stumpfer Gewalteinwirkung auf den Schädel.
Springer, Berlin 1963

52. SHIGENO, T.:
Norepinephrine in cerebrospinal fluid of patients
with cerebral vasospasm.
J. Neurosurg. 56 (1982) 344-349

53. STOCHDORPH, O.:
Zur Pathogenese und Klinik des Schädel - Hirn - Traumas.
Chirurg 41 (197o) 433 - 437

54. THORNER, M.O.:
Dopamine is an important neurotransmitter in the
autonomic nervous system.
Lancet 1975 / I, 662 - 664

55. TÖNNIS, W., R.A. FROWEIN, F.LOEW, W. GROTE, R. HEMMER, W. KLUG, H.FINKEMEYER:
Organisation der Behandlung schwerer Schädel - Hirn - Verletzungen.
Thieme, Stuttgart 1968

56. TURNEY, S.Z.,E. LABROSSE, R. PAUL, T. C. MC ASLAN, J. DUNN, R.A. COWLEY:
The sympathetic response in head trauma; catecholamine and cardiopulmonary changes upon altering P CO_2.
Ann. Surg. 177 (1973) 86 - 92

57. UDENFRIEND, S.,H. WEISSBACH, B.B. BRADIE:
Spectrofluorimetric assay. Methods of biochemical analysis. Vol. 6 (1958) 1o1 - 1o5

58. UNTERHARNSCHEIDT, F.:
Experimentelle Untersuchungen über gedeckte Schäden des Gehirns nach einmaliger und wiederholter stumpfer Gewalteinwirkung auf den Schädel.
Fortschr. Med. 8o (1962) 369 - 378

59. UNTERHARNSCHEIDT, F., L.S. HIGGINS:
Pathomorphology of experimental head injury due to rotational acceleration.
Acta neuropath. (Berlin) 12 (1969) 2oo - 2o4

6o. UNTERHARNSCHEIDT,F., L.S. HIGGINS:
Traumatic lesions of brain and spinal cord due to non - deforming angular acceleration of the head.
Tex. Rep. Biol. Med. 27 (1969) 127 - 166

61. WENKER, H.:
Schädel- Hirn - Verletzungen.
In: KOSLOWSKI, L., H. IRMER, K. BUSHE:
Lehrbuch der Chirurgie, S. 775 - 793.
Schattauer, Stuttgart 1978

62. WÜTHRICH, R.:
Liquor.
In: SIEGENTHALER, W.:
Klinische Pathophysiologie, 4. Aufl., S. 1o39 - 1o42.
Thieme, Stuttgart 1979

63. ZÜLCH, K.J.:
Pathologische Anatomie, Physiopathologie und
Pathomechanismen des Schädel-Hirn-Traumas.
Bull. Soc. Sci. med. Luxembg. 1o6 (1969) 153 - 211

Danksagung

Herrn Professor Dr. Kretschmer danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas,die Auswahl der Patienten, Gewinnung der Liquorproben und für seine wertvolle Unterstützung und vielfältige Anregungen in jeder Phase der Entstehung dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. Heller gebührt mein Dank für die Möglichkeit, diese Arbeit im Forschungslabor der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen durchführen zu können und für seine hilfreichen Ratschläge bei Durchführung und Ausarbeitung der Dissertation.

Weiterhin danke ich Herrn Dipl. - Chem. Hernanto für seine tatkräftige Hilfe bei Aufbau und Ausführung des experimentellen Teils, sowie für die Durchsicht der Beschreibung der Arbeitsmethodik.

Nicht zuletzt gilt mein Dank auch Frl. Brigitte Moser für die Reinschrift der vorläufigen und endgültigen Fassungen.

Lebenslauf

Am 28.Mai 1957 wurde ich, Siegfried Leo Reiser, als Sohn des Leo Reiser, Schneider, und seiner Ehefrau Agnes, geb. Stier, in Egesheim geboren.

Ich habe noch 5 jüngere Geschwister.

Von 1964 bis 1967 besuchte ich die Volksschule in Egesheim.
Im Jahr 1967 trat ich in die 5. Klasse des Gymnasiums Spaichingen ein und legte dort am 18.5.1976 die Reifeprüfung ab.

Am 1.7.1976 wurde ich zum Grundwehrdienst einberufen. Nach der Entlassung aus der Bundeswehr nahm ich im Wintersemester 1977/78 an der Universität Tübingen das Studium der Medizin auf.

Am 28.8.1979 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung in Reutlingen, wo ich auch den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 28.8.198o ablegte.
Den Zweiten Abschnitt zur Ärztlichen Prüfung bestand ich am 18.3.1983 in Tübingen.

Nach der Ableistung des Praktischen Jahres am Städtischen Krankenhaus in Sindelfingen mit dem Wahlfach Frauenheilkunde bestand ich den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 13.4.1984.